

THESIS

MUNICH

1966

**DIABETES MELLITUS:
SEIN ERBMODUS UND
MANIFESTATIONSALTER**

RENATE KUENSTLER

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0119

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing, Chefarzt: Prof. Dr. Dr. F. STEIGERWALDT

DIABETES MELLITUS:
SEIN ERBMODUS UND
MANIFESTATIONSALTER

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Renate Kuenstler

aus

Manila, Philippine Islands

1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Dr. F.STEIGERWALDT

Mitberichterstatter: Prof.Dr. W.SEITZ

Dekan: Prof.Dr. R.ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juli 1966

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.
Dr.Dr. STEIGERWALDT besonders herzlich danken
dafür, daß er mir dieses interessante Thema
überlassen hat und mir in seiner Abteilung die
Möglichkeiten bot, die notwendigen statistischen
Nachforschungen durchzuführen. Mein besonderer
Dank gilt auch Herrn Dr. R.KINK, der mich so
hervorragend beraten hat.

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
I. Einleitung	
A. Definition des Anlageträgers, Prädiabetes, latenten Diabetes und manifesten Diabetes	1
B. Die geschichtliche Entwicklung des Diabetes mellitus	2
C. Problematik bei der statistischen Erfassung und Auswertung des Materials bezüglich des Erbmodus	5
II. Stellungnahme verschiedener Autoren zum Erbmodus, zur Penetration und zum Manifestations-Zeitpunkt	6
A. Rezessiver Erbgang	8
B. Unregelmäßige Dominanz	13
C. Penetration	19
D. Zeitpunkt der Manifestation	23
III. Unregelmäßige Dominanz (eigene Nachforschungen)	25
A. Einleitung	25
B. Detaillierte Angaben zu den Tabellen	26
C. Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes	42
IV. Stellungnahme	45
V. Zusammenfassung	49
VI. Graphische Darstellung der Stammbäume	51
VII. Literaturverzeichnis	60
vIII. Lebenslauf	

I. E i n l e i t u n g

A. Definition des Anlageträgers, Prädiabets, latentem Diabetes und manifestem Diabetes.

Anlageträger und Prädiabetes:

Phänotypisch sind diese Menschen gesund. Genotypisch jedoch sind sie krank und geben die Anlage an ihre Nachfahren weiter. Alle bisher routinemäßig angewandten Laboratoriumsmethoden zur Feststellung der Stoffwechsellage verliefen negativ. Nur rein katamnestisch kann man die Vermutung aufstellen, daß der Betreffende Anlageträger ist. Hierher gehören Kinder von diabeteskranken Frauen, die schon Übergroß oder Überschwer geboren wurden.

Latenter Diabetes:

Die pathologische Stoffwechsellage ist nur feststellbar durch die Glucosebelastungsproben, die dann erhöhte Blutzuckerwerte zeigen. Während der alltäglichen Lebensweise sind die Werte nicht erhöht. Es besteht keine Glucosurie. In diese Gruppe gehören die Partner von manifest erkrankten, ein-eiigen Zwillingen.

Manifester Diabetes mellitus:

Er ist eine endokrin bedingte, komplexe Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, die durch Hyperglykämie, Glucosurie, Polyurie, Abmagerung, Acidose und Ketose gekennzeichnet ist. Der gestörten Zuckerverwertung geht immer eine Veränderung im Eiweiß- und Fetthaus-halt parallel.

B. Die geschichtliche Entwicklung des Diabetes mellitus.

In den Hieroglyphenrollen der Papyrus-Ära um 1552 v. Chr. ist eine Krankheit verzeichnet, die mit einer anhaltenden, großen Urinausscheidung einhergeht. Zur Behandlung derselben verordneten die damaligen Ärzte eine kohlenhydratreiche Kost und feuchte Weizenkörner. Ein späterer Kulturkreis - China um 600 v. Chr. - erwähnt die wahrscheinlich gleiche Krankheit, kombiniert mit Furunkulose und Tuberkulose. Die Veda-schrift (Ayur Veda of Susruta, Indien, etwa 500 v. Chr.) bringt die Beschreibung eines weiteren Charakteristikums dieser Erkrankung - nämlich den süßen Harn. Erst Arateus Kappadokin (30-40 n.Chr.) (14) gab auf Grund dieser klassischen Symptome der Krankheit den Namen "Diabetes". Während der folgenden 900 Jahre sind keine belegbaren Fortschritte in der Ätiologie und Therapie des Diabetes feststellbar. PARACELSUS (1493-1541) (14) stellte in chemischen Experimenten fest, daß bei Verdampfung des diabetischen Urins ein weißer Bodensatz übrig blieb; diesen hielt er irrtümlich für Salz. Vom 16. Jahrhundert an schritt die Forschung um den Diabetes stetig voran. HELMONT (1578-1644) (14) erwähnt zuerst die Lipämie im Zusammenhang mit dem diabetischen Krankheitsbild. WILLIS (14) nahm um 1674 erneut den honigsüßen Geschmack des Urins wahr und ordnete als Behandlungsmethode Kohlenhydrat-einschränkung an. DOBSON (14) konnte 1775 erstmalig beweisen, daß der süße Geschmack des Harns durch Zucker hervorgerufen wird. Zu der ungefähr gleichen Zeit benannte CULLEN (1709-1790) (14) diese Form der Krank-

heit "Diabetes mellitus", um auch rein äußerlich den Unterschied zu dem nichtschmeckenden "Diabetes insipidus" zu kennzeichnen. Wie intensiv sich die Wissenschaft schon in diesem Zeitalter mit dem Diabetes beschäftigte, zeigen CAWLEY (um 1788) (14) mit seiner Wahrnehmung schwerer Pankreasveränderungen bei dieser Erkrankung und MARSHALL (1798) (14) mit dem Hinweis auf den apfelähnlichen Obstgeruch - anscheinend Aceton - bei Kranken im Coma. 1857 gelang PETERS (14) als erstem der Nachweis von Aceton im Urin bei Comatösen. Im Jahre 1869 schrieb LANGHANS (14) über Zellnester im Pankreas, die dann als LANGHANS'sche Inselzellen bekannt und für die Forschung um den Diabetes von Bedeutung wurden. Als weiteres klassisches Symptom des Diabetes mellitus gilt die von KUSSMAUL (14) 1874 beschriebene tiefe, große Atmung, die durch Zuhilfenahme aller Atmungs- und Auxiliar-Atmungsmuskeln beim COMA diabeticum zustande kommt. Schließlich konnten BANTING und BEST (14) im Jahre 1921 aus Pankreasdrüsen (welche am Ausführungsgang unterbunden waren und deshalb intakte Inselzellen hatten) einen insulinartigen Extrakt gewinnen, der - in den Körper injiziert - die Zuckerkrankheit kompensiert. Mit der Entdeckung des Insulins begann die große therapeutische Neuzeit.

Die verschiedenen Forschungsergebnisse erbrachten stets wieder die Frage nach der Entstehung des Diabetes mellitus, bei der unterschiedlichste Meinungen vertreten wurden. Aus der Fülle der einander widersprechenden Ansichten kristallisierten sich gegen

Ende des 19. Jahrhunderts drei Richtungen heraus:

- 1) C. BERNARD (14) gelang es 1885 nachzuweisen, daß der von ihm angewandte Zuckerstich in den Boden des 4. Ventrikels (Diencephalon) einen Diabetes mellitus erzeugt. Die interessierten Wissenschaftler glaubten an Hand dieses Ergebnisses, daß die Ursache der Entstehung dieser Erkrankung neural bedingt sei.
- 2) MEHRING und MINKOWSKY jedoch erzeugten 1889 durch Exstirpation des Pancreas bei Hunden erstmalig einen Diabetes mellitus. Ferner stellte OPIE (14) an Hand von histologischen Untersuchungen die These auf, daß der Diabetes durch Läsion der LANGHANS'schen Inselzellen hervorgerufen wird. Dazu wies 1907 LAUE (14) mittels seiner Forschungsergebnisse nach, daß im Pancreas zwei verschiedene Zellarten existieren, nämlich Zellen mit exkretorischer Wirkung und solche inkretorischer Wirkung. Später konnte bei isolierter Zerstörung der B-Zellen (inkretorischer Wirkung) am Tier ein schwerer Diabetes verursacht werden. Diese Resultate brachten einen Teil der Forscher zum dem Standpunkt, daß die Ursache des Diabetes mellitus im Pankreas zu suchen sei.
- 3) Schon im 17. Jahrhundert beschäftigte sich MORTON (14) mit der Genese des Diabetes mellitus und glaubte im Verlauf seiner sicherlich noch sehr einfachen Forschungsweise die Erfahrung gewonnen zu haben, daß diese Krankheit vererblich sei. Anfang des 20. Jahrhunderts griffen die Genetiker diese These erneut auf. THEN BERGH's Zwillingsforschungen 1938 (45) untermauerten dieselbe endgültig, ebenso die Forschungen von EBSTEIN 1902 (8b), CAMMEDGE 1928 (6a), u.a.

Heute besteht kein Zweifel mehr darüber, daß die Anlage zum Diabetes mellitus vererblich ist. Lediglich über den Erbmodus ist man geteilter Meinung.

C. Problematik bei der statistischen Erfassung und Auswertung des Materials bezüglich des Erbmodus.

Der endgültige Beweis über den Erbgang wird durch zahlreiche Unsicherheitsfaktoren erschwert. Aus beruflichen, privaten oder versicherungstechnischen Gründen unterlassen eine Anzahl von Patienten nähere Angaben über das Vorkommen des Diabetes mellitus innerhalb ihrer Blutsverwandtschaft. Des weiteren können ältere Diabetiker vielfach aus Unwissenheit über ein Diabetesvorkommen in ihrer Familie nichts zuverlässiges aussagen. Zusätzlich erschwerend wirkt sich aus, daß die Patienten natürlich über latente Diabetiker selten und über Prädiabetiker oder Anlageträger in der Blutsverwandtschaft niemals etwas aussagen können. Man müßte zur Feststellung eines lückenlosen Ergebnisses, sämtliche Blutsverwandten bekannter Diabetiker untersuchen, um die evtl. zukünftigen Diabetiker ermitteln zu können. Alle bisher üblichen Tests gewähren kein hundertprozentiges Resultat, da mit ihnen Prädiabetiker und Anlageträger nicht erfaßt werden können. Mit den Prüfungen der Stoffwechsellage können lediglich bisher unbekannte, manifeste Diabetiker oder latente Diabetiker sicher festgestellt werden. Derartige Untersuchungen müssen über Jahre hinweg wiederholt werden, um ein zuverlässiges Bild zu ergeben. Diese und andere Faktoren bedingen,

daß es bisher unmöglich ist, eine genaue Statistik zu erhalten, die den Modus des Erbganges mit absoluter Sicherheit erkennen läßt.

II. STELLUNGNAHME VERSCHIEDENER AUTOREN ZUM ERBMODUS, ZUR PENETRANZ UND ZUM MANIFESTATIONS-ZEITPUNKT.

Der Begriff "HEREDOFAMILIARITÄT" (nach BOLLER, 5) wird unterteilt in "Heredität" - darunter versteht man die Erkrankungen der Eltern, Großeltern, Onkel, Tanten und Kinder - und "Familiarität" - die Erkrankungen der Brüder, Schwestern und Vettern.

JOSLIN und Mitarbeiter (22c) fanden in ihren 6357 untersuchten Fällen in den Jahren 1897 bis 1928 eine Heredofamiliarität des Diabetes von 24,5 % in den Familien der Erkrankten, während 1941 die Heredofamiliarität in den Familien von 1619 Diabetikern von ihm bereits mit 41 % festgestellt wurde. Dieses neuere Ergebnis ist zurückzuführen auf verbesserte Untersuchungsmethoden, auf das durch die Wirkung des Insulins verlängerte Lebensalter der Diabetiker und daraus resultierende erhöhte Fortpflanzungsmöglichkeiten derselben.

Zusammensetzung der Heredofamiliarität
nach verschiedenen Autoren (BOLLER, 5)

Autoren	Heredität	Familiarität	Heredofamiliarität
v. NOORDÖN	18,5 %	6,9 %	25,4 %
JOSLIN (6357 Fälle) 1897-1928	15,9 %	8,6 %	24,5 %
JOSLIN (1619 Fälle) 1941			41,0 %
FINKE (nach Material von UMBERS)	17,4 %	9,0 %	26,4 %
SECKEL (nach Material von UMBERS)	14,0 %	7,0 %	21,0 %
BOLLER	13,0 %	7,0 %	20,0 %

HEREDOFAMILIARITÄT

Das Auftreten des Diabetes in den Familien der Diabetiker.
Prozente der Heredofamiliarität (157 von JOSLIN, 22)

	Anzahl der Fälle	Heredofamiliarität
Alle Kinder (1977)	4054	41,6 %
Kinder mit Diabetes von 20 und mehr Jahren Dauer (1957)	1072	57,0 %
Krankenhausfälle (1941)	1619	41,0 %

Erkrankungshäufigkeit der Kinder
aus Ehen mit oder ohne Diabetes der Probandeneltern.
(GÜNTHER, 17)

	Gesamtzahl der Kinder	Diabetische Kinder (ein- schließlich Probanden)	%Anteil d.Diabe- tes an Ges.Zahl d.Kinder	Zahl d. Proban- den
a) Probandenelt.- teile <u>nicht</u> Diabetiker	30 325	8 442	27,8 %	7 694\
b) Probandenelt.- z.Teil Diabe- tiker	3 749	1 248	33,2 %	916
c) Probandenelt.- beide Diabe- tiker	172	68	39,5 %	43

A. Rezessiver Erbgang.

Eine Reihe von Autoren (BOLLER, HANHART, WORM, STEINBECK, JOSLIN, u.a.m.) ist wegen folgender Punkte zu dem Ergebnis gekommen, daß die Diabetesanlage rezessiv vererbt wird:

- 1) Die Tatsache, daß das Auftreten des Diabetes mellitus in den, von obengenannten Autoren ermittelten, Stammbäumen von Diabetikern einen rezessiven Charakter hat.
- 2) Die rechnerisch von den genannten Autoren ermittelten Daten über zu erwartende Verhältnisse in den z.Zt. der Tests wahrscheinlich noch latenten Fällen ergeben Rezessivität.

- 3) Das Vorkommen der Verhältnisse nach den MENDEL'schen Gesetzen als Zeichen einer Rezessivität bei Serien von Fällen, welche rein durch Zufall ausgesucht wurden.
- 4) Das statistisch größere Vorkommen des Diabetes mellitus bei nahen Blutsverwandten der Erkrankten, als bei denen der Kontrollbevölkerung.

Nach den MENDEL'schen Gesetzen ist bei einem rezessiven Erbgang folgendes zu erwarten (BOLLER, 5):

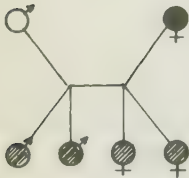
♂ oder ♀ = DD = Nichtdiabetiker

● oder ● = dd = Diabetiker

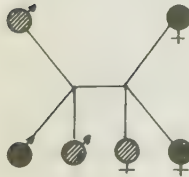
⊗ oder ⊗ = Dd = Anlageträger



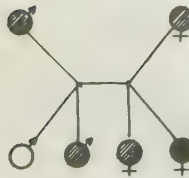
$DD \times Dd = 2 DD + 2 Dd$ = Kreuzung zwischen Gesunden und Anlageträger ergibt 50 % Nichtdiabetiker und 50 % Anlageträger.



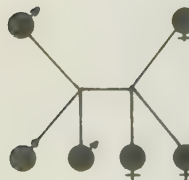
$DD \times dd = 4 Dd$ = Kreuzung zwischen Gesunden und Diabetiker ergibt 100 % Anlageträger.



$Dd \times dd = 2 dd + 2 Dd$ = Kreuzung zwischen Anlageträger und Diabetiker ergibt 50 % Diabetiker und 50 % Anlageträger.



$Dd \times Dd = 1 DD + 2 Dd + 1 dd$ = Kreuzung zwischen Anlageträger und Anlageträger ergibt 25 % Nichtdiabetiker, 50 % Anlageträger und 25 % Diabetiker.



$dd \times dd = 4$ = Kreuzung zwischen 2 Diabetikern ergibt 100 % Diabetiker.

Wegen der nachstehenden Gründe ist die errechnete, bzw. gesetzmäßige Quote von den tatsächlich gefundenen Werten abweichend:

- 1) Der Zeitpunkt der Manifestation ist bis zum Lebensende des Menschen unmöglich vorauszusagen. Bis zum 50. Lebensjahr sind erst 25 % aller Fälle manifest. Dieses späte Auftreten beeinträchtigt die nach den MENDEL'schen Gesetzen zu erwartenden Ziffern auch dadurch, daß viele Individuen häufig vor der Manifestation ihres Diabetes mellitus sterben (BOLLER, 5).
- 2) Der Diabetes ist so leicht, daß er nicht diagnostiziert wird.
- 3) Der Patient stirbt an einer anderen Krankheit, sein Diabetes jedoch bleibt in den späteren Statistiken zugrunde liegenden Sterbeurkunden unerwähnt.

Die Übertragung der diabetischen Erbmasse geschieht laut der MENDEL'schen Gesetze bei der Rezessivität durch phänotypisch gesunde Anlageträger (BOLLER, 5). Für den rezessiven Erbgang spricht, daß die Manifestation eine oder sogar mehrere Generationen überspringt (BAUER, FISCHER und LENZ, 27). Ferner ist beweisend, daß das Vorkommen des Diabetes mellitus laut BOLLER (5) und HANHART (19b) bei den Eltern der Erkrankten sehr viel seltener ist, als es zu erwarten wäre - nur 9 % laut JOSLIN (22a) im Alter von 65 Jahren, anstatt 50 %. BOLLER (5) sagt auch, daß die Anzahl der erkrankten Geschwister wesentlich größer sei, als die der kranken Eltern oder Kinder die-

ser Diabetiker. Es sind bisher jedoch höhere Prozentsätze gleichfalls diabetischer Eltern als Geschwister festgestellt worden (HARRIS, 20b), (v.KRIES, 25 und GÜNTHER, 18). Jedoch muß berücksichtigt werden, daß das durchschnittliche Alter der Geschwister niedriger liegt, als das der Eltern. Es ist anzunehmen, daß im Laufe der Zeit ein Teil dieser Geschwister noch erkranken wird. Mit Hilfe dieser "korrigierten Erkrankungsziffern" konnte HANHART (19c) rechnerisch für die U.S.A. aus 1 623 Diabetes-Geschwistern einen Prozentsatz von 27,3 % ermitteln. Er sieht in diesem rechnerisch erworbenen hohen Prozentsatz zwischen Geschwistern einen einfach rezessiven Vorgang. Die 27,3 % kranker Geschwister bringt er in Zusammenhang mit den MENDEL'schen Gesetzen.

Die Anwendung von Glucose-Belastungsproben um einen latenten Diabetes zu eruieren, verhalfen JOSLIN's Mitarbeiter, P.WHITE und PINCUS (51) zu einer Bestätigung der Rezessivität der Anlage. Ordneten sie die Zahl der Blutsverwandten der Diabetiker mit übernormalen Glykämiewerten nach den MENDEL'schen Kreuzungsregeln, im Verhältnis 1:2:4 (Anlageträger x Anlageträger; Diabetiker x Anlageträger; und Diabetiker x Diabetiker, s. Nr. d: c: e Seite 7), so fanden sie Sätze von 7 %, 18 % und 25 %, entsprechend einem Verhältnis von 1:2,6:3,7. Setzt man voraus, daß diese Familienmitglieder mit hyperglykämischen Werten zukünftiger Diabetiker darstellen und zusammen mit den bereits Manifesten als klinische Diabetiker aufzufassen sind, so erhielten PINCUS und WHITE (51) die Gesamtzahl der Diabetiker, die während eines bestimmten Lebensjahres zu identifizieren sind - diese

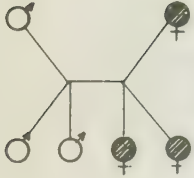
Zahl stimmte mit der Statistik überein.

Als weitere Stütze zur Annahme eines rezessiven Erbganges vertritt HANHART (19b) seit 1939 auf Grund seiner Untersuchungen in Neuengland und in der Schweiz die These, daß zur Auslösung des Diabetes mellitus trotz der weiten Verbreitung der Erbanlage eine elterliche Konsanguinität von maßgeblicher Bedeutung sei. Wenn eine elterliche Konsanguinität die Ausbildung eines rezessiven Erleidens begünstigt, so deshalb, weil man bei nahen Blutsverwandten rechnen kann, daß sie Träger derselben Erbanlage sind.

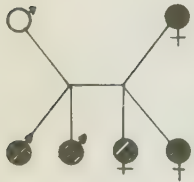
B. Unregelmäßige Dominanz.

Bei einem dominanten Erbgang ist nachstehendes nach den MENDEL'schen Gesetzen zu erwarten (v.FRISCH, 12):

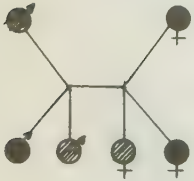
 oder 	= DD = Nichtdiabetiker
 oder 	= dd = Diabetiker
 oder 	= Dd = Anlageträger



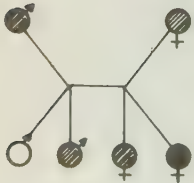
$DD \times Dd = 2 DD + 2 Dd$ = Kreuzung zwischen Gesunden und Anlageträger ergibt 50 % Nichtdiabetiker und 50 % mischerbige Diabetiker, die dominant die Anlage weiterreichen.



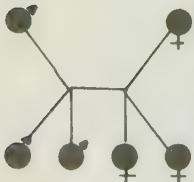
$DD \times dd = 4 Dd$ = Kreuzung zwischen Gesundem und Diabetiker ergibt 100 % Anlageträger, die dominant die Anlage weiterreichen, oder aber mischerbige Diabetiker sind.



$Dd \times dd = dd + 2 Dd$ = Kreuzung zwischen Anlageträger und Diabetiker ergibt 50 % reinerbige Diabetiker und 50 % Anlageträger, die auch Diabetiker sein können, jedoch mischerbig.



$Dd \times Dd = 1 DD + 2 Dd + 1 dd$ = Kreuzung zwischen Anlageträger und Anlageträger ergibt 25 % reinerbige Diabetiker, 50 % mischerbige Diabetiker und 25 % Gesunde = 3 : 1.



$dd \times dd = 4 dd$ = Kreuzung zwischen 2 Diabetikern ergibt 100 % reinerbige Diabetiker.

Ein unregelmäßig dominanter Erbgang macht statistische Abweichungen von dieser Norm möglich.

Zu der Annahme einer unregelmäßigen Dominanz des Erbmodus der Anlage neigen eine Reihe von Autoren (v. KRIES, WEISS, VERSCHUER, HARRIS und GÜNTHER) wegen der nachstehenden neun Punkte:

- 1) Die meisten der Ahnentafeln, die als Beweis für Rezessivität von HANHART (19b) aufgezeichnet worden sind, können auch als Beweis für den unregelmäßig dominanten Erbmodus gelten (v. KRIES, 25). Häufig lassen sich diese Ahnentafeln wesentlich zwangloser mit der Annahme eines unregelmäßig dominanten Erbganges der Anlage erklären, als mit der eines rezessiven Erbmodus. Besonders in Familien mit zahlreichen Diabetikern ist die Wahrscheinlichkeit größer, daß unter Mutmaßung unregelmäßiger Dominanz manche Vorfahren zwar Anlageträger waren, aber selbst nie an Diabetes mellitus erkrankten, als wenn man unter der Voraussetzung eines rezessiven Erbganges unterstellen wollte, daß diese gesundgebliebenen Elternteile jeweils heterozygote Anlageträger geheiratet haben müßten.
- 2) Von KRIES (25) konnte 1952 an Hand von einem Material über 1 305 Diabetiker in Deutschland feststellen, daß unter Eltern der befragten Diabetiker nahe Verwandtenehen nicht häufiger vorkommen als unter denen der Gesamtbevölkerung. Dies widerspricht der These von HANHART (19b), wonach eine elterliche Konsanguinität für den rezessiven Erbgang von großer Bedeutung sei, denn es ist damit zu rechnen, daß bei nahen Blutsverwandten viel mehr Träger derselben Erbanlage zusammentreffen

und somit das kranke rezessive Gen mit vererbt werden kann (Homozygotie für die klinische Erkrankung der Anlageträger). Aber GÜNTHER und Mitarbeiter (17) konnten zu keinem schlüssigen Beweis kommen, da sie in ihren Befragungen beim Aufnehmen der Anamnesen nicht immer ausdrücklich auf die elterliche Konsanguinität zielten.

- 3) GÜNTHER (18), HARRIS (20b) und v.KRIES (25) weisen statistisch nach, daß Diabetiker nicht häufiger gleichfalls diabetische Geschwister (9,5 %) haben als Eltern (9,9 %). Es kann zwar erwartet werden, daß im Zeitablauf noch gesunde Geschwister der zur Zeit Untersuchten Patienten erkranken können. Da aber ermittelt wurde, daß Geschwister, falls diese überhaupt erkranken, die Krankheit meist in annähernd dem gleichen Lebensalter bekommen; und da ferner HARRIS (20b) und GÜNTHER (17) einen Wert von 4,3 % für tatsächlich bereits erfolgte Manifestationen bei Geschwistern untersuchter Erkrankter feststellten, erscheint es höchst unwahrscheinlich, daß die, von HANHART (19c) mathematisch errechnete, "korrigierte Erkrankungsziffer" von 27,3 % noch erreicht werden könnte.
- 4) Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Kinder aus Ehen zweier Diabetiker beträgt 39,5 % (GÜNTHER, 17). Diese Zahl erreicht bei weitem nicht die bei Annahme einer Rezessivität der Anlage zu erwartenden 100 %. Sie ist auch nicht doppelt so groß, wie für Kinder aus Ehen mit nur einem zuckerkranken Elternteil (33,3 %), oder wie für Kinder aus Ehen mit stoffwechselgesunden Eltern (27,8 %) (GÜNTHER, 17). Das

Verhältnis der Erkrankungsziffern unter den Kindern aus Ehen gesunder Eltern, mit einem diabetischen Ehepartner und unter 2 Diabetikern müßte bei Rezessivität 1:2:4 ergeben (BOLLER, 5). PINCUS und WHITE (56) gelangten zu einem Ergebnis von 7 %:18 %:25 % = 1:2,6:3,7. Bei Dominanz wäre ein Verhältnis von 1:1,1:1,5 zu erwarten. Die tatsächlich gefundenen Werte (GÜNTHER und Mitarbeiter, 17) betragen 27,8 %:33,3 %:39,5 % = 1:1,2:1,4.

- 5) Die Erkrankungsziffer für Kinder nicht erkrankter Probandeneltern überschreitet mit ihren 27,8 % (GÜNTHER, 18) die laut MENDEL'schem Gesetz bei Rezessivität und vollständiger Manifestation (=100 % Penetranz) zu erwartenden 25 % ein wenig. Die Penetranz der diabetischen Anlage ist jedoch im Allgemeinen gering und beträgt im Durchschnitt weniger als 50 %. Die von GÜNTHER und Mitarbeitern (17) gefundene Erkrankungsziffer wäre mit der Vermutung eines rezessiven Erbmodus nur dann zu verbinden, wenn man annimmt, daß der Auslesefaktor den Anteil nicht erkrankter Anlageträger völlig ausgleicht. Der Umfang des Auslesefaktors ist noch unbekannt, aber er ist bestimmt nicht so hoch, daß die oben erwähnte Mutmaßung bestätigt würde. Es erscheint vielmehr, daß die ermittelte Ziffer von 27,8 % besser zur Annahme eines unregelmäßig dominanten Erbganges paßt. Bei Dominanz und vollständiger Penetranz wäre bei der Konstellation von DR x DR (= dominant krank; R= rezessiv gesund) eine Erkrankungszahl von 50 % zu erwarten. Der Unterschied zur tatsächlich gefundenen Zahl von 27,8 % steht

in Übereinstimmung mit der vermuteten Anzahl der nicht erkrankten Anlageträger (GÜNTHER, 17).

- 6) Hat der erfaßte Diabetiker mehrere zucker-
kranke Verwandte in der Aszendenz, so gehören
sie meist nur der Familie eines Elternteiles
an (GÜNTHER, 17). Bei der Annahme einer Rezes-
sivität jedoch wäre in den Familien beider El-
tern eine gleich hohe Anhäufung von Diabetikern
festzustellen.
- 7) Unter Halbgeschwistern der Diabetiker finden
sich nur dann weitere Erkrankte mit Diabetes
mellitus, wenn das gemeinsame Elternteil auch
zuckerkrank oder Anlageträger war (GÜNTHER, 17).
- 8) HANHART (19b) meint, daß bei der weiten Verbrei-
tung des Diabetesvorkommen in der Gesamtbevölke-
rung (JOSLIN (22c) 1,7 %, SCHLIACK (29) 1,5 %, BIGELOW und LOMBARD (5) 4 %, und STEINBERG und WILDER (42) 5 % es leicht vorkommen könne, daß ein Diabetiker einen Ehepartner nimmt, der zwar klinisch gesund, jedoch aber ein heterozygoter Anlageträger für Diabetes ist. Dies könne ge-
legentlich auch in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen der Fall sein = "Pseudo"-Dominanz. HANHART (19b) rechnet für Deutschland mit 18 % heterozygoter Anlageträger, für die U.S.A. sogar mit 34,7 %. Würde man, dieser HANHART'schen Berech-
nung folgend, behaupten, daß etwa 1/3 aller Men-
schen heterozygote Anlageträger seien, so er-
scheint die im Verhältnis zum Gesamtkrankengut
sehr geringe Zahl von Diabetesfällen in mehreren
aufeinanderfolgenden Generationen nur dann mit

dieser Behauptung vereinbar, wenn in diesen Fällen der homozygote Anlageträger stets wieder auf einen heterozygoten Anlageträger getroffen ist. Es wäre dann zu erwarten, daß in den Familien dieser angeheirateten, mutmaßlichen Anlageträger auch in einem bemerkenswerten Prozentsatz der Fälle ein manifester Diabetes zu finden wäre. Dies ist jedoch selten der Fall, wie GÜNTHER (17) bewiesen hat.

- 9) Bei Diabetikern mit erhöhter Erkrankungsgefährdung (wie Adipositas, oder Patienten vom CUSHING-Typ) findet sich überdurchschnittlich häufig Diabetes auch unter den Eltern, nicht aber unter den Geschwistern (GÜNTHER, 17).

C. Penetranz.

Die Forschung zeigt, daß die Penetranz in der Vererblichkeit des Diabetes verhältnismäßig schwach ist. Der Diabetes tritt in direkten Nachkommenslinien selten häufiger, als in drei aufeinanderfolgenden Generationen auf. Statistische Erhebungen hierzu wurden bisher allerdings noch erschwert durch

1. die Tatsache, daß - vor allem bei älteren Patienten - zuverlässige Angaben über Diabetesvorkommen bei deren Vorfahren kaum erhältlich sind, da die Untersuchungsmethoden gegen Ende des vorigen Jahrhunderts noch recht mangelhaft waren. Es ist deshalb auch gegenwärtig oft noch nicht möglich festzustellen, ob die Diabetesanlage in der 4. Generation zu einem Letalfaktor durch die Anteposition geworden sein könnte oder nicht,
2. die vorliegende Möglichkeit, daß Enkel sich noch

nicht im fortpflanzungsfähigen Alter befinden, so daß eine Penetranz in der 4. Generation nicht erfaßt werden kann.

Für das verhältnismäßig geringe Auftreten des Diabetes bei direkten Nachkommen sind vor allem auch die Penetranzunterschiede verantwortlich zu machen. Die Penetranz ist bei verschiedenen Familien unterschiedlich stark entwickelt (GÜNTHER, 17). Bei den aller Voraussicht nach gleichen Erbformeln der Eltern lassen sich oft stark differierende Erkrankungsziffern unter den Nachkommen feststellen. Für den Fall, daß mehrere Geschwister erkranken, fällt der Zeitpunkt der Manifestation in ungefähr den gleichen Lebensabschnitt. Dies ist durch die Wirksamkeit der Erbfaktoren zu erklären. In mehreren aufeinanderfolgenden Generationen findet man meistens die Erkrankungshäufigkeit in gleicher Frequenz wieder.

Die schwache Penetranz stellte GÜNTHER und Mitarbeiter (18) bei 9,9 % Diabetikern mit kranken Eltern fest. Läge jedoch vollständige Penetranz vor, so müßte jeder Diabetiker einen diabetischen Eltern teil haben. Höchstwahrscheinlich erreicht aber die Penetranz durchschnittlich nicht 50 %. Es muß vermutet werden, daß nur wenige Anlageträger überhaupt erkranken.

Die Penetranz der Anlage ist bei Kindern von Diabetikern durchschnittlich stärker, als bei den Nachkommen klinisch gesunder Anlageträger, wie von Günther und Mitarbeitern (17) festgestellt wurde:

- 1) Für diejenigen Patienten mit einem erkrankten Elternteil findet man im Verhältnis zu Erkrankten mit anderen zuckerkranken Verwandten (aber gesunden Eltern) nicht nur eine höhere Erkrankungsziffer, sondern auch eine erhöhte Patientenzahl mit weiteren Diabetikern in der Familie = starke Penetranz der Anlage.
- 2) STEINBERG (42a), STEINIGER (44), WILDER (42a), und GÜNTHER (16) sagen, daß der Diabetes bei Kindern von Diabetikern um eine Zeitspanne früher auftritt, als bei den Eltern = Anteposition des Manifestations-Zeitpunktes.
- 3) Auch wenn das Erkrankungsalter aller Untersuchten mit Diabetischen Eltern in Vergleich gesetzt wird zu dem Erkrankungsbeginn bei Patienten mit stoffwechselgesunden Eltern, so läßt sich eine Anteposition erkennen (GÜNTHER, 17).
- 4) Die höhere Penetranz wirkt sich am meisten bei den Anlageträgern mit der größeren Erkrankungsgefährdung (Frauen, Adipositas und Patienten vom CUSHING-Typ) aus: GÜNTHER (17) fand eine relativ vermehrte Anzahl von Patienten mit ebenfalls diabetischen Eltern, aber nur eine durchschnittliche Häufigkeit von erkrankten Geschwistern.
- 5) Bei Erkrankten mit diabetischen Eltern ist zu beobachten, daß die Krankheit häufig langsam und schleichend in Erscheinung tritt, ohne akute, manifestationsauslösende Einwirkungen.

Man erklärt sich die höhere Penetranz wie folgt (GÜNTHER, 17):

- 1) Die Veränderung des Hauptgens = "Labilität" des Diabetesgens.
- 2) Die Mitwirkung von Nebengenen: Eine positive Selektion von den Modifikationsgenen kann zu einer von Generation zu Generation zunehmenden Penetranz führen; deren Abspaltung vom Hauptgen andererseits wieder ein Schwächerwerden der Penetranz erklären würde.
- 3) Manifestationsfördernde, vom Hauptgen unabhängige Erbfaktoren = Prägungsfaktoren im Modifikationsgen gebunden in den Nebengenen.

- a) Exogene Faktoren: zu wenig Bewegung, zu reichliche Nahrung, andere Zivilisationsschäden und Adipositas.

Das Zusammentreffen der Erbanlagen von Adipositas und Diabetes begünstigt den Ausbruch des Diabetes mellitus. Die Penetranz ist auch größer bei der Anwesenheit von Adipositas, laut GÜNTHER (18).

- b) Gewisse endokrine Regulationsstörungen: z.B. eine Überfunktion des HVL - NNR - Systems (BOLLER, 5).

Alle diese Prägungsfaktoren bedingen eine unterschiedliche Penetranz und beeinflussen den Krankheitsbeginn und das Erscheinungsbild des Diabetes.

D. Zeitpunkt der Manifestation.

Bei der Hälfte aller Diabetesfälle liegt der Zeitpunkt der Manifestation zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr. Hierbei gibt es geschlechtsbedingte Unterschiede im Termin des Ausbruches der Krankheit und zwar derart, daß der durchschnittliche Manifestationszeitpunkt bei Frauen um das 55. Lebensjahr erscheint, während der Höhepunkt der Manifestation bei Männern etwa im 51. Lebensjahr liegt (BOLLER, 5).

Während bis zum 50. Lebensjahr die Zahl der männlichen Diabetiker etwas höher liegt als bei den Frauen (laut BOLLER, (5) aus den Jahren 1898 bis 1833 : 23,3 % Männer und 22,9 % Frauen), überwiegt die Anzahl der weiblichen Diabetiker vom 50. Lebensjahr ab. Dieses Überwiegen des Diabetes bei Frauen ist so erheblich, daß im 60. Lebensjahr von 100 Diabetikern 62 Frauen und nur 38 Männer sind, und im 65. Lebensjahr sogar 66,66 Frauen und nur 33,33 Männer. In den letzten Dekaden des Lebens nimmt der Manifestationsgipfel beider Geschlechter wieder ab.

Faßt man das Gesamtkrankengut der Patienten mit Heredofamiliarität zusammen (GÜNTHER, 17), so findet sich für die einzelnen Altersgruppen der Zeitpunkt der Manifestation in annähernd gleichen Prozentsätzen. Der prozentuale Anteil der im vierten und in der ersten Hälfte des fünften Lebensjahrzehnts erkrankten Diabetiker ist größer als der der Erkrankungen in den höheren Altersgruppen.

Der Anteil der Erkrankungen von Patienten mit mehreren diabetischen Verwandten ist zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr erhöht. Die Untersuchten mit diabetischen Eltern zeigen einen überdurchschnittlich hohen Anteil an Patienten, welche zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr erkranken. Bei Jugendlichen mit Diabetes ist der prozentuale Anteil derer mit diabetisch erkrankten Eltern gering, da diese Jugendlichen meist noch relativ junge Eltern, die selbst das Alter der Erkrankungswahrscheinlichkeit noch nicht erreicht haben, besitzen. Der Manifestationsgipfel für Patienten mit weiteren diabetisch erkrankten Verwandten in verschiedenen Generationen ist um etwa eine Lebensgeneration vorverschoben, insbesondere bei Erkrankten mit einem oder mehr diabetischen Elternteilen. Bei erkrankten Geschwistern liegt der Zeitpunkt der Manifestation in über der Hälfte aller Fälle (286 Paare; GÜNTHER, 17) innerhalb des gleichen Lebensjahrzehntes.

III. UNREGELMÄSSIGE DOMINANZ (eigene Nachforschungen)

A. Einleitung

Unsere 2 000 Fälle wurden ohne Auslese dem Gesamtkrankengut der stationär gelegenen Patienten aus den Jahren 1960 bis 1963 und aus den Karteikarten der ambulant behandelten Erkrankten aus den Jahren 1960 bis 1963 entnommen.

Von den 2 000 Diabetikern bestanden bei 552 Angaben über Heredofamiliarität = 27,6 % (GÜNTHER (18): aus 10 000 waren 2 785 belastet), während bei weiteren 1 420 = 71 % (GÜNTHER (17): 6 867 = 68,6 %) keine Angaben vorhanden waren, bzw. bei den restlichen 28 Fällen = 1,4 % (GÜNTHER (17): 348 = 3,5 %) Unklarheit darüber bestand, ob eine familiäre Belastung vorlag oder nicht. Es ist anzunehmen, daß der Prozentsatz an Heredofamiliarität noch bedeutend höher liegt, weil eine statistische Erfassung über vererbte Krankheiten aus nachstehenden Gründen nie völlig erschöpfend ist.

- 1) Vorhandensein echten Unwissens der Patienten über Diabetesvorkommen in ihren Familien auf Grund mangelnden näheren Kontaktes innerhalb der Familiengruppen.
- 2) Mangelhafte Angaben vonseiten der Kranken aus irgendwelchen privaten Gründen, z.B. aus beruflichen oder versicherungstechnischen Rücksichten.
- 3) Unfähigkeit der Patienten bei schwerem Erkrankungszustand, z.B. Apoplex, Angaben über ihre Vorgeschichte zu machen. Die Angehörigen dieser Patienten wissen auch meist sehr wenig über den

Erkrankten und seine Vorfahren oder Nachkommen.

4) Ungenaue Aufnahme der Anamnesen.

8. Detaillierte Angaben zu den Tabellen.

Um einen Überblick über das Vorkommen und die Verteilung der Heredofamiliarität in unseren 2 000 Krankengeschichten zu erhalten, haben wir zunächst einmal eine Übersichtstabelle angelegt. Von den 2 000 bearbeiteten Anamnesen waren in 552 Fällen = 27,6 % (GÜNTHER (18): aus 10 000 in 2 785 Fällen 27,9 %) eine Heredofamiliarität nachzuweisen. In weiteren 28 Fällen = 1,4 % (GÜNTHER (18): 348 = 3,5 %) besteht Unsicherheit zu der Frage, ob oder wer in der Familie bereits an Diabetes erkrankt ist. Und in 1 420 = 71 % der Krankengeschichten ist nach Aussagen der Patienten keine erbliche Belastung bekannt (GÜNTHER (17): 6 867 = 68,7 %). Unser Prozentsatz von 27,6 % Heredofamiliarität weicht von den nach den MENDEL'schen Gesetzen bei Rezessivität zu erwartenden 25 %

Bei Rezessivität wäre eine höhere Erkrankungsziffer von diabetischen Geschwistern als von erkrankten Eltern und Kindern der Patienten zu erwarten. In unserem Material wurden jedoch bei diabetisch erkrankten Eltern und Kindern der Untersuchten 245 = 12,5 % (GÜNTHER (17): 1 070 = 10,7 %) höhere Prozentsätze ermittelt, als bei erkrankten Geschwistern 125 = 6,25 % (GÜNTHER (17): 430 = 4,3 %). Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß das Alter der Ge-

Gesamte Heredofamiliarität
(aus eigenem Material)

	Patienten- zahl	Prozent- satz	mehr als einen diab. Verw.	Prozentualer Anteil der Gruppe (2.Sp.)
Keine diabet. Verwandten	1420	71,0	-	-
Diabet.Verwandte insgesamt	552	27,6	166	30,07
Hievon:				
Eltern mit Diabetes	230	11,5	88	38,21
a) nur Vater	116	5,80	40	34,48
b) nur Mutter	97	4,85	41	42,25
c) beide Elternteile	17	0,85	7	41,17
Großeltern mit Diabetes	76	3,80	18	23,68
a) Großvater	34	1,70	9	26,47
b) Großmutter	40	2,00	7	17,50
c) bd.Großeltern einer Seite	2	0,10	2	100,00
Urgroßeltern mit Diabetes	9	0,45	3	33,33
Kind mit Diabetes	13	0,75	2	13,33
Enkel mit Diabetes	4	0,20	1	25,00
Geschwister und deren Nachkommen mit Diabetes	130	6,50	34	26,15
a) Brüder	57	2,85	17	29,82
b) Schwestern	68	3,40	15	22,06
c) Neffen und Nichten	5	0,25	2	40,00
Geschwister d.Eltern u.deren Nachkommen m. Diabetes	80	4,00	16	20,00
a) Onkel	42	2,10	9	21,43
b) Tanten	29	1,45	6	20,69
c) Cousin u.Cousine	9	0,45	1	11,11
Geschwister d.Großeltern u.deren Nachkommen mit Diabetes	6	0,30	3	50,00
Geschwister d.Urgroßel- tern u.deren Nachkommen mit Diabetes	2	0,10	-	-
Fraglich ob und wer Diabetes	28	1,40	-	-
Gesamtkrankengut	2 000	100,00	-	-

schwister der erfaßten Patienten im Durchschnitt niedriger liegt als das der Eltern. Es kann erwartet werden, daß ein Teil der zur Zeit der Untersuchung noch gesunden Anlageträger-Geschwister im weiteren Zeitablauf noch an Diabetes mellitus erkranken können. Kaum anzunehmen ist jedoch, daß der Wert von 6,25 % (GÜNTHER (17) = 43 %) für tatsächlich bereits erfolgte Erkrankungen bei den Geschwistern der Patienten die 27,3 % (die von HAN-HART (19b) mathematisch errechnete "korrigierte Erkrankungsziffer" bei Rezessivität) erreichen wird, weil die Geschwister, falls sie überhaupt erkranken, den Diabetes meist in annähernd dem gleichen Lebensalter bekommen. Dieses Verhältnis von 12,5 % zu 6,25 % würde mehr einen unregelmäßig dominanten Erbgang anzeigen, da bei der Annahme unregelmäßiger Dominanz ein relatives Überwiegen der Erkrankungen in den verschiedenen Generationen gegenüber denen innerhalb eines gleichen Lebensalters vorherrscht.

Die Übersichtstabelle über Heredofamiliarität auf Seite 30 ist etwas komprimiert und zeigt dazu einen Vergleich mit den Ergebnissen von Prof. O.GÜNTHER (17). Aus dieser Tabelle ist auch zu ersehen, daß die Erkrankungen der Eltern und Kinder der Patienten = 245 (GÜNTHER (17) = 1 070) die Zahl der Erkrankungen von Geschwistern und deren Nachkommen = 130 (GÜNTHER (17) = 684) überwiegen. Innerhalb der 552 (GÜNTHER (17) = 2 785) belasteten Fälle zeigt sich bei 166 (GÜNTHER (17) = 856) Patienten das Vorkommen von mehr als einem ebenfalls an Diabetes erkrankten Verwandten = 30,07 % (GÜNTHER (17) = 30,7 %). Besonders bei Patienten, deren Eltern Diabetiker oder zu ei-

nem Teil Diabetiker waren, sind die Erkrankungen von weiteren Verwandten sehr häufig = 88 (GÜNTHER (17) = 430), was wohl mit einer stärkeren Penetranz der Anlage bei Kindern von Diabetikern zusammenhängt.

Die Häufigkeit einer einwandfreien, doppelseitigen Belastung (Tabelle Seite 34) ist meist nicht in allen Untergruppen gleich groß. Unter den Patienten mit ebenfalls erkrankten Geschwistern = 34 sind nur äußerst wenige zu finden, die eine weitere diabetische Verwandtschaft in den Familien beider Eltern haben = 1 = 2,94 % (GÜNTHER (17): 169 = 0,6 %). Es ließ sich bei unseren Nachforschungen feststellen, daß sich unter den 88 (GÜNTHER (17) = 430) Untersuchten mit mindestens einem diabetisch erkrankten Geschwisterteil und weiteren stoffwechselkranken Verwandten nur 6 = 6,89 % (GÜNTHER (17): 13 = 3,0 %) befanden, die nachweisbar von beiden Familienseiten her oder von den Eltern belastet waren. Während unter den 54 (GÜNTHER (17) = 187) Diabetikern mit ebenfalls erkrankten Eltern und Geschwistern und weiteren belasteten Verwandten sich 4 = 7,4 % (GÜNTHER (17): 7 = 3,7 % befinden, die von beiden Eltern her belastet sind.

Nach Durchuntersuchung sämtlicher Patienten-Karten mit Diabetesvorkommen in der Familie, und nach Aus-sortierung derer, die weder eine elterliche Belastung noch mindestens zwei weitere stoffwechselkranke Verwandte in verschiedenen Generationen in der Aszendenz aufwiesen (Tabelle Seite 37), verblieben noch 83 (GÜNTHER (17) = 380) Ahnenchroniken.

Übersichtstabelle zur HEREDOFAMILIARITÄT (GÜNTHER, 17)

	Patienten- zahl	Prozent- satz	mehr als einen diabetischen Ver- wandten	Prozentualer Anteil der Gruppe (2.Sp.)
Keine diabetische Verwandten	6 867	68,7	-	-
Diabetische Verwandte insgesamt	2 785	27,9	856	30,7
Hier von:				
Eltern mit Diabetes	994	9,9	430	43,3
Großeltern mit Diabetes	316	3,2	92	29,0
Urgroßeltern mit Dia- betes	38	0,4	11	29,0
Kind mit Diabetes	76	0,8	19	25,0
Enkel mit Diabetes	3	0,03	0	0,0
Geschwister u. deren Nachkommen mit Diabetes	684	6,8	169	24,7
Geschwister d. Eltern u. deren Nachkommen mit Diabetes	532	5,3	104	19,5
Geschwister d. Groß- u. Urgroßeltern u. deren Nachkommen mit Diabetes	142	1,4	31	21,8
Fraglich ob oder wer Diabetes	348	3,5	-	-
Gesamtkrankengut	10 000	100, 0	-	-

Übersichtstabelle zur HEREDOFAMILIARITÄT aus eigenem Material (Prof.Dr.Dr.STEIGERWALDT)

	Patienten- zahl	Prozentsatz	mehr als einen diabetischen Verwandten	Prozentualer An- teil d.Gruppe (2.Sp.)
Keine diabetische Verwandten	1 420	71,0	-	-
Diabetische Verwandte insgesamt	552	27,6	166	30,07
Hievon:				
Eltern mit Diabetes	230	11,5	88	38,21
Großeltern mit Diabetes	76	3,8	18	23,68
Urgroßeltern mit Dia- betes	9	0,45	3	33,33
Kind mit Diabetes	15	0,75	2	13,33
Enkel mit Diabetes	4	0,2	1	25,00
Geschwister u. deren Nachkommen mit Diabetes	130	6,5	35	26,92
Geschwister d.Eltern u. deren Nachkommen mit Diabetes	80	4,0	16	20,00
Geschwister d. Groß- u. Urgroßeltern u. deren Nachkommen mit Diabetes	8	0,4	3	37,50
Fraglich ob oder wer Diabetes	28	1,4	-	-
Gesamtkrankengut	2 000	100, 0	-	-

Der Anteil der Erkrankten mit zusätzlich zuckerkranken Verwandten in den Familien beider Eltern beträgt 32,53 % (GÜNTHER (17) = 33,7 %). Für Diabetiker, die mindestens einen stoffwechselkranken Elternteil haben, liegt der Wert mit 38,46 % (GÜNTHER (17) = 39,7 %) sogar noch etwas höher. Der bei der Vermutung eines rezessiven Erbmodus zu erwartende Anteil von 50 % Erkrankter bei doppelseitiger Belastung wird, trotz erfolgter Auslese unseres Materials, nicht erreicht. Die Patienten mit weiteren erkrankten Geschwistern haben äußerst selten noch zusätzlich mehrere diabetische Verwandte in der Aszendenz = 5 (GÜNTHER (17) = 13) aufzuweisen.

Der unregelmäßig dominante Erbgang der Diabetesanlage kann durch zahlreiche Familienstammbäume gestützt werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, daß, besonders in Familien mit zahlreichen Diabetikern, manche Vorfahren zwar Anlageträger waren, aber nicht an Diabetes mellitus erkrankten. Dagegen unterstützen die heutigen Erkenntnisse nicht die Annahme, daß phänotypisch gesunde Eltern jeweils heterozygote Anlageträger geheiratet haben mußten, wie es bei einer Rezessivität der Anlage zu erwarten wäre.

Die Ahnentafel auf Seite 51 zeigt, daß ein manifest erkrankter Diabetiker jeweils gesunde Ehepartner heiratete und damit die Anlage weiterreichte. Möglich ist aber auch, daß der Vorfahre Anlageträger war, der selbst nicht erkrankte und einen gesunden Partner heiratete. Nur bei den Eltern des Untersuchten

Diabetische Belastung durch beide Eltern (GÜNTHER und Mitarbeiter, 17).

Die Häufigkeit einer einwandfreien doppelseitigen Belastung ist selten in allen Untergruppen gleich groß.

Patientengruppe	Patienten-Gesamtzahl	davon diabetische Belastung von beiden Eltern	Prozentualer Anteil an der jeweiligen Gruppe
Alle Patienten mit diabetischem Elternteil u. weiteren Verwandten mit Diabetes	430	79	18,4
Hier von:			
Beide Eltern Diabetes	37	37	100,0
Eltern u. Großeltern Diabetes	80	12	15,0
Eltern u. Urgroßeltern Diabetes	3	0	-
Eltern u. Kind Diabetes	12	2	16,7
Eltern u. Geschwister Diabetes	187	7	3,7
Eltern u. Elterngeschwister Diabetes	92	18	19,6
Eltern u. Großeltern u. Geschwister Diabetes	19	3	15,8
Großeltern u. weitere Verwandte Diabetes	92	22	23,9
Urgroßeltern u. weitere Verwandte Diabetes	11	4	36,5

Kind u. weitere Verwandte mit Diabetes	19	0	-
Geschwister u. weitere Verwandte mit Diabetes	169	1	0,6
Elterngeschwister u. weitere Verwandte mit Diabetes	104	19	18,3
Größelterngeschwister u. weitere Verwandte mit Diabetes	31	3	9,7
Sämtliche Patienten mit diabetischen Geschwistern u. weiteren Verwandten	430	13	3,0
Alle Patienten mit mehr- eren diabetischen Verwandten	856	128	15,0
Sämtliche Patienten mit einem oder mehreren dia- betischen Verwandten	2 785	128	4,6
Gesamtkrankengut	10 000	128	1,3

Diabetische Belastung durch beide Eltern (eigenes Material - Prof.Dr.Dr.STEIGERWALDT)

Die Häufigkeit einer einwandfreien doppelseitigen Belastung ist selten in allen Untergruppen gleich groß.

Patientengruppe	Patienten- gesamtzahl	davon diabetische Belastung von beiden Eltern	Prozentualer Anteil an der jeweiligen Gruppe
Alle Patienten mit diabe- tischem Elternanteil u.wei- teren Verwandten mit Diabetes	88	10	11,36
Hiervon:			
Beide Eltern Diabetes	17	17	100,00
Eltern u.Großeltern	28	3	10,71
Diabetes			
Eltern u.Urgroßeltern	3	1	33,33
Diabetes			
Eltern u.Kin Diabetes	24	6	25,00
Eltern u.Geschwister	54	4	7,41
Diabetes			
Eltern u.Elterngeschwi- ster Diabetes	4	1	25,00
Eltern u.Großelternge- schwister Diabetes	-	-	-
Großeltern u.weitere Verwandte Diabetes	18	3	16,66

Urgrößen u. weitere Verwandte Diabetes	3	-	
Kind u. weitere Verwandte Diabetes	2	-	
Geschwister u. weitere Verwandte Diabetes	34	1	2,94
Elterngeschwister u. weitere Verwandte Diabetes	17	2	11,82
Größeltern u. weitere Verwandte Diabetes	6	-	-
Sämtliche Patienten mit diabetischen Geschwistern u. weiteren Verwandten	88	6	6,82
Alle Patienten mit mehreren diabetischen Verwandten	166	27	16,26
Sämtliche Patienten mit einem oder mehreren diabetischen Verwandten	552	27	4,89

Gesamtkrankengut	2 000	27	1,35
------------------	-------	----	------

Diabetische Belastung durch beide Eltern (nur solche Probanden mit wenigstens 2 weiteren diabetischen Verwandten in verschiedenen Generationen der Aszendenz. Diabetische Geschwister jeweils nur als diabetische Verwandte gerechnet). GÜNTHER u. Mitarbeiter (17)

Patientengruppe	Patienten-Anzahl mit wenigstens 2 Verwandten i.d. Aszendenz	Davon diabetisch belastet von bd. Eltern	Prozentualer Anteil an d. jeweiligen Gruppe
Alle Patienten mit diabetischem Elternteil u. weiteren diabetischen Verwandten	199	79	39,7
Hiervon:			
Beide Eltern Diabete	37	37	-
Eltern u. Großeltern Diabete	80	12	-
Eltern u. Kind Diabete	12	2	-
Eltern u. Geschwister Diabete	187	7	-
Eltern u. Eltern-Geschw. Diabete	39	18	-
Eltern u. Großeltern-Geschwister Diabete	19	3	-
Großeltern u. weitere Verwandte Diabete	92	22	-
Urgroßeltern Eltern u. weitere Verwandte Diabete	11	4	-

Kind u.weitere Verwandte Diabetes	13	0	-
Geschwister u.weitere Verwandte Diabetes	13 58	1 19	- -
Elterngeschwister u. weitere Verwandte Diabetes	15	3	-
Großeltern-Geschwister u. weitere Verwandte Diabetes	380	128	33,7
Alle Patienten mit mehreren Verwandten in der Aszendenz			

Diabetische Belastung durch beide Eltern (nur solche Probanden mit wenigstens 2 weiteren diabetischen Verwandten in verschiedenen Generationen der Aszendenz. Diabetische Geschwister jeweils nur als diabetische Verwandte gerechnet). Eigenes Material-

Prof.Dr.Dr.STEIGERWALDT

Patientengruppe	Patienten-Anzahl mit wenigstens 2 Verwandten in d. Aszendenz	Davon diabetische Belastung von bd. Eltern	Prozentualer Anteil an d.jeweiligen Gruppe
Alle Patienten mit diabetischem Elternanteil u. weiteren diabetischen Verwandten	26	10	38,46
Hiervon:			
Beide Eltern Diabetes	17	17	-
Eltern u.Großeltern Diabetes	28	3	-
Eltern u.Kind Diabetes	24	6	-
Eltern u.Geschwister Diabetes	54	4	-
Eltern u.Elterngeschwister Diabetes	4	1	-
Eltern u.Großeltern-Geschwister Diabetes	-	-	-
Großeltern u.weitere Verwandte Diabetes	18	3	-
Urgroßeltern Eltern u. weitere Verwandte Diabetes	3	-	-

Kind u. weitere Verwandte Diabetes	1	-	-
Geschwister u. weitere Verwandte Diabetes	5	2	-
Elterngeschwister u. weitere Verwandte Diabetes	13	2	-
Großeltern-Geschwister u. weitere Verwandte Diabetes	6	-	-
Alle Patienten mit mehreren Verwandten in der Aszendenz	83	27	32,53

könnte man zur Rezessivität neigen (Kreuzung zwischen Diabetiker und heterozygoter Anlageträgerin), jedoch ist eher anzunehmen, daß der diabetische Vater eine Gesunde heiratete, denn daraus gingen nur drei gesunde Kinder hervor. Die Erkrankung seines Cousins könnte zu einer Rezessivität schlußfolgern lassen, denn die Tante könnte von ihrer Mutter her Anlageträgerin sein, aber dies ist unwahrscheinlich, da die Erkrankung meist im gleichen Lebensjahrzehnt auftritt, falls eine Diabeteserkrankung überhaupt eintritt. Somit ist ein Mißverhältnis vorhanden, welches zugunsten der unregelmäßigen Dominanz spricht. Auch bei der befragten Ehefrau deutet vieles dahin, eine unregelmäßige Dominanz anzunehmen, da die Anzahl der erkrankten Eltern und Großeltern größer ist, als die der Erkrankten in der gleichen Generation.

Wie auf Seite 52 gezeigt ist anzunehmen, daß die Tochter zweier Diabetiker eine dominante Anlageträgerin war, die gesund blieb, einen gesunden Ehepartner heiratete, aber zwei ihrer vier Kinder an Diabetes erkrankten. Die Nachkommen der gesund verbliebenen Kinder waren ebenfalls gesund.

Die Ursache der meist nicht häufigeren - als in drei hintereinanderfolgenden Generationen - Auftreten des Diabetes ist darin zu sehen, daß es sich nicht um einen dominanten, sondern um einen unregelmäßig dominanten Vorgang handelt. Es wird deshalb eine manifeste Erkrankung der direkten Nachkommen eines Diabetikers in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten sein.

Die Penetranz ist im Allgemeinen sehr gering (s. Seite 53). Die Großmutter des Patienten litt an Diabetes, sie hatte mit einem gesunden Ehepartner drei Kinder: einen Diabetiker, einen Gesunden und einen Anlageträger. Der Vater des Untersuchten ist zwar Anlageträger, verblieb aber gesund. Er heiratete eine Gesunde und hatte einen diabetischen und einen gesunden Sohn.

In einer einzigen unserer Krankengeschichten (Seite 55) befanden sich Diabetiker unter den Halbgeschwistern der Patientin, da der gemeinsame Vater dieser Geschwister Anlageträger war (aber gesund blieb). In diesem Fall ist die Annahme nicht zu widerlegen, daß der gemeinsame, nicht erkrankte Vater heterozygoter Anlageträger war, der in erster Ehe eine manifeste Diabetikerin und dann eine ebenfalls für Diabetes heterozygote, bzw. homozygote Anlageträgerin geheiratet hatte. Anhand dieses Stammbaumes kann gezeigt werden, daß unter Halbgeschwistern von Diabetikern nur dann ebenfalls Diabetiker anzutreffen sind, wenn der gemeinsame Elternteil Diabetiker oder Anlageträger war. Dies spricht für eine unregelmäßige Dominanz und läßt sich mit der Vermutung eines rezessiven Erbganges nur unter solchen Voraussetzungen vereinbaren, die äußerst unwahrscheinlich sind.

Der Stammbaum auf Seite 56 untermauert die Annahme eines unregelmäßig dominanten Erbganges, da nach den MENDEL'schen Gesetzen aus der Ehe eines Diabetikers mit einer gesunden Frau diabetisch erkrankte Kinder erwartet werden können, während bei einer

Rezessivität aus einer solchen Ehe nur phänotypisch gesunde Anlageträger entspringen.

Da die Penetranz der Diabetesanlage sehr gering ist (10-15 %), ist es verständlich, daß die Manifestation dieser Krankheit eine Generation überspringen kann. Der Urgroßvater (Stammbaum auf Seite 56) des Befragten litt an Diabetes. Aus der Ehe mit einer stoffwechselgesunden Frau hatte er 6 gesunde Kinder; bei Annahme einer Rezessivität wäre sonst aber aus der Ehe des Großvaters des Probanden mit der Tochter des Urgroßvaters zu erwarten, daß der Sohn heterozygoter Anlageträger sei und eine ebenfalls heterozygote Anlageträgerin geheiratet hätte, um einen Diabetiker als Sohn zu bekommen. Dies ist jedoch sehr unwahrscheinlich. Weitaus zutreffender erscheint, daß ein unregelmäßig dominanter Erbgang vorliegt. Der Urgroßvater hatte aus der Ehe mit einer gesunden Frau nur gesunde Kinder, eine Tochter aus dieser Ehe ehelichte den Großvater. Der Sohn aus dieser Ehe war zwar dominanter Anlageträger, blieb aber frei von Diabetes; er hatte eine stoffwechselgesunde Ehepartnerin und von dieser einen diabetischen Sohn - unseren Patienten. Aus seiner Ehe mit einer gesunden Frau ging eine gesunde Tochter hervor.

Für diejenigen Patienten, die von einem diabetischen Elternteil abstammen, findet man oft im Verhältnis zu Befragten mit nur anderen zuckerkranken Verwandten (aber gesunden Eltern) eine höhere Erkrankungsziffer unter den Geschwistern und weiteren erkrankten Verwandten = starke Penetranz der Anlage, was für eine

Dominanz spricht. Die Ursache für das meist nicht häufigere Auftreten des Diabetes in mehr als drei Generationen ist, wie bereits gesagt, die, daß der Erbgang nicht rein dominant, sondern unregelmäßig dominant ist. Der Stammbaum auf Seite 57 zeigt eine starke Penetranz der Anlage. Der Großvater mütterlicherseits litt bereits an Diabetes mellitus. Aus seiner Ehe mit einer gesunden Frau gingen eine gesunde und eine kranke Tochter hervor. Letztere heiratete einen Stoffwechselgesunden und hatte drei diabetische Kinder. Die von uns Befragte und ihre Geschwister ehelichten jeweils anscheinend gesunde Partner, deren Kinder keine Erkrankungsgeigten.

Wie aus der Stammbaumtafel auf Seite 58 hervorgeht, tritt die manifeste Erkrankung des Diabetes in drei aufeinanderfolgenden Generationen, auf, was zugunsten einer unregelmäßigen Dominanz zu deuten ist. Bei Rezessivität wäre nämlich zu erwarten, daß die Zwischengeneration lediglich Anlageträger wäre, die wiederum heterozygote Anlageträger heiraten müßte um manifest erkrankte Nachkommen zu haben. Dies ist jedoch sehr unwahrscheinlich. Die Großmutter väterlicherseits litt an Diabetes mellitus, heiratete einen stoffwechselgesunden Mann mit dem sie zwei gesunde, ein diabetisches und ein phänotypisch gesundes Kind hatte (letzteres jedoch trotzdem dominante Anlageträgerin). Der Vater der Befragten war ein Diabetiker. Er heiratete eine gesunde Frau und hatte einen diabetischen Sohn und eine gesunde Tochter. Die Tante der von uns Untersuchten ist zwar eine

dominante Anlageträgerin, blieb aber gesund. Sie ehelichte einen nicht zuckerkranken Partner und bekam ein diabetisches und drei gesunde Kinder. Die Großmutter mütterlicherseits hatte zwar auch Diabetes, deren Nachkommen jedoch blieben gesund.

Die Familienchronik auf Seite 59 veranschaulicht, daß bis auf wenige Ausnahmen der Diabetes bei Kindern von Diabetikern um die Zeitspanne von einer Generation früher auftritt als bei den Eltern = Anteposition der Anlage. Dies ist nicht nur ein statistischer Auslesefaktor, sondern beruht auch auf biologischer Grundlage. Die Probandin bekam ihren Diabetes im Alter von 54 Jahren, ihre drei Geschwister, die gleichfalls diabetisch wurden, erkrankten im gleichen Lebensjahrzehnt im Alter von 50, 60 bzw. 61 Jahren. Die Mutter dieser Geschwister wurde erst im Alter von 75 Jahren krank, während die Tochter der Patientin bereits mit 34 Jahren an Diabetes litt und die Enkelin sogar schon im Alter von 13 Jahren an Diabetes erkrankte.

C. Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes.

Bis zum 49. Lebensjahr überwiegen die Erkrankungen der Männer an Diabetes mellitus gegenüber denen der Frauen um einige Prozent. Durch die durch das Klimakterium verursachten Erschütterungen der hormonal-vegetativen Korrelationen ist der Manifestationshöhepunkt bei Frauen während der Zeitspanne vom 50. bis zum 64. Lebensjahr zu suchen. Etwa vom 55. bis

MANIFESTATIONSALTER
bei Frauen und Männern
(1802 eigene Fälle)

Jahre	Anzahl v. Frauen	%-Anteil d.Frauen	Jahre	Anzahl v. Männern	%-Anteil d.Männer
0- 4	7	0,78	0- 4	10	1,111
5- 9	13	1,44	5- 9	16	1,770
10-14	25	2,78	10-14	29	3,210
15-19	22	2,44	15-19	28	3,097
20-24	17	1,89	20-24	51	5,642
25-29	17	1,89	25-29	40	4,425
30-34	25	2,78	30-34	47	5,190
35-39	30	3,34	35-39	37	4,092
40-44	36	4,11	40-44	81	8,961
45-49	58	6,45	45-49	102	11,282
50-54	160	17,80	50-54	114	12,611
55-59	136	15,14	55-59	156	17,260
60-64	142	15,80	60-64	103	11,394
65-69	85	9,46	65-69	55	6,084
70-74	62	6,89	70-74	25	2,760
75-79	48	5,34	75-79	9	0,990
80-84	14	1,56	80-84	-	-
85-89	1	0,11	85-89	1	0,111
Total	898	100,00	Total	904	100,00

zum 59. Lebensjahr findet bei den Männern eine Änderung statt, so daß in diese Zeit der Höhepunkt der Manifestation fällt, der aber deshalb etwas niedriger liegt als der bei den Frauen, weil ja ein Mangel an Männern gegenüber Frauen in allen Dekaden besteht. In der gegenwärtigen Bevölkerungszusammensetzung nimmt das Diabetesvorkommen bei Frauen vom 65. und bei Männern vom 60. Lebensjahr an wieder ab.

Aus der Tabelle auf Seite 43 und der graphischen Kurve auf Seite 44 ist zu ersehen, daß es jeweils einen Höhepunkt der Diabetesanfälligkeit bzw. des Diabetesdurchbruchs bei beiden Geschlechtern zur Zeit der Pubertät und später zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr gibt. Während nach der Pubertät bei den Frauen ein gewisser Rückgang mit einem Tiefpunkt zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr eintritt, steigen die Erkrankungen der Männer nach der Pubertät langsam aber stetig an um zwischen dem 55. und 59. Lebensjahr den Höhepunkt der zahlenmäßigen Diabeteserkrankungen zu erreichen. Bei den Frauen ist ein jäher Anstieg der Erkrankungen zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr festzustellen.

IV. STELLUNGNAHME

Bei den 2 000 von uns untersuchten Fällen anhand der Krankengeschichten war in 552 Fällen eine Heredofamiliarität zu eruieren = 27,6 %. In 130 Fällen waren die Geschwister und deren Nachkommen ebenfalls an

Diabetes erkrankt = 23,55 %. Onkel und Tanten mit Nachkommen erkrankten in 80 Fällen = 14,93 %. Nur 8 Fälle konnten ermittelt werden, in denen die Geschwister der Groß- bzw. Urgroßeltern einschließlich deren Nachfahren an Diabetes litten = 1,449 %. Eine Vererbbarkeit in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen konnte aus 334 Krankengeschichten nachgewiesen werden. Erbliche Belastung in zwei sich aufeinanderfolgenden Generationen ergab sich aus 245 von 552 Fällen (230 Eltern unserer Probanden und 15 Kinder der Befragten) = 44,38 %. Die manifesten Erkrankungen in drei aufeinanderfolgenden Generationen waren weit weniger häufig. Es ergaben sich aus 552 Fällen nur 22 = 3,98 %. Noch seltener waren die Erkrankungen in vier hintereinanderfolgenden Generationen. Wir fanden in 3 Fällen = 0,54 % und ferner nur in einem einzigen Fall eines Diabetesvorkommens in einer Fünferkette von Generationen = 0,18 %. Von 552 Patienten mit weiteren diabetisch erkrankten Verwandten haben also 271 Diabetiker entweder direkte erkrankte Ahnen oder direkte diabetische Nachkommen = 49,08 %. Zählt man noch die Krankheitsfälle hinzu, bei denen eine Manifestation bei den Großeltern vorlag, ohne daß die Eltern erkrankten, sondern erst wieder die Enkel, so ergibt sich, daß von 552 Diabetikern 57 mit einem stoffwechselkranken Großelternteil (= 10,32 %) und 6 Patienten mit diabetischen Urgroßeltern (= 1,09%) der von uns untersuchten 334 Fälle entweder stoffwechselkranke Vorfahren oder ebensolche Nachkommen hatten (= 60,50 %).

Aus den 2 000 erarbeiteten Anamnesen konnten in 1 448 Fällen keine Angaben über Erkrankungen in der engeren oder weiteren Familie ermittelt werden. Es ist aber anzunehmen, daß Diabetesvorkommen in den Familien einer Reihe der von uns Befragten vorhanden ist, jedoch aus folgenden Gründen nichts darüber ausgesagt wird:

- 1) Aus echtem Unwissen, besonders bei den älteren Diabetikern. (Im letzten Jahrhundert gab es noch keine exakten Untersuchungsmethoden, wie sie heute gebräuchlich sind. Die Zuckerharnruhr blieb deshalb in früherer Zeit oft unerkannt bzw. wurde nicht diagnostiziert.)
- 2) Aus Unfähigkeit der Kranken und Angehörigen anamnestiche Angaben zu machen, z.B. bei Sklerose oder sehr schweren anderweitigen Erkrankungen (Apoplex).
- 3) Mangelhafte Angaben der Patienten aus privaten, beruflichen und versicherungstechnischen Gründen.
- 4) Bei manchen diabetischen Patienten besteht noch heute die Idee, daß eine derartige Erbkrankheit auch gesellschaftliche Nachteile hätte, so daß deshalb irgendwie Vorkommen von Diabetes innerhalb der Familie verschwiegen wird.
- 5) Ein geringer Teil der Patienten befürchtet noch immer aus gewissen Erfahrungen während der NS-Zeit Nachteile aus dem Bekanntwerden einer Erbkrankheit
- 6) Bei Flüchtlingen aus beiden Weltkriegen gingen häufig Familienverbindungen völlig verloren, Kleinkinder wuchsen in gänzlich familien-fremder Umgebung auf, so daß exaktes Wissen über die Mitglieder der Familie und gar deren Erkrankungen fehlt.

- 7) Durch beide Weltkriege und deren Folgeerscheinungen starben viele Menschen verfrüht, so daß bei diesen evtl. zum Teil Anlageträgern ein Diabetes noch nicht manifest war und diese als stoffwechselgesund gelten.

Wenn man bei unseren 2 000 Gesamt-Krankengutfällen zunächst einen rezessiven Erbgang in Erwägung zieht - denn in nur 27,6 % der Fälle ist eine Heredofamiliarität gefunden worden - so muß berücksichtigt werden, daß der Satz von 27,6 % für einen rezessiven Erbmodus schon etwas zu hoch liegt. Wir sind genötigt, in eine Gesamtbeurteilung die oben aufgezählten Unsicherheitsfaktoren einzubeziehen. Diese Unsicherheitsfaktoren sprechen dafür, daß in den 1 448 Fällen, die im Krankenblatt keine familiäre Belastung aufweisen, doch noch bei einer beträchtlichen Anzahl eine Heredität nachzuweisen wäre, wenn eine sorgfältige und genaue Anamnese erhoben werden könnte. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß die Patienten, die wiederholt in stationäre Behandlung eingewiesen werden, bei erneuter Befragung in ungefähr 5 % der Fälle schließlich doch noch eine familiäre Diabetes-Anlage angeben, welche anfangs nicht registriert werden konnte.

Wir kommen deshalb zu dem Schluß, daß für den rezessiven Erbmodus keine hinreichend bewiesenen Anhaltspunkte vorhanden sind und neigen also doch dazu, die unregelmäßig dominante Vererbung, insbesondere unter Berücksichtigung der Unsicherheitsfaktoren, die Anamnese betreffend, in Erwägung zu ziehen.

An Hand der Literaturangaben und der Prüfung des eigenen Krankengutes ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß der Diabetes mellitus eine vererbte Erkrankung ist. Nur in einem Fall unserer 2 000 Kranken war die Zuckerharnruhr mit ziemlicher Sicherheit exogen bedingt, nämlich durch Pankreassteine und Pankreasnekrose.

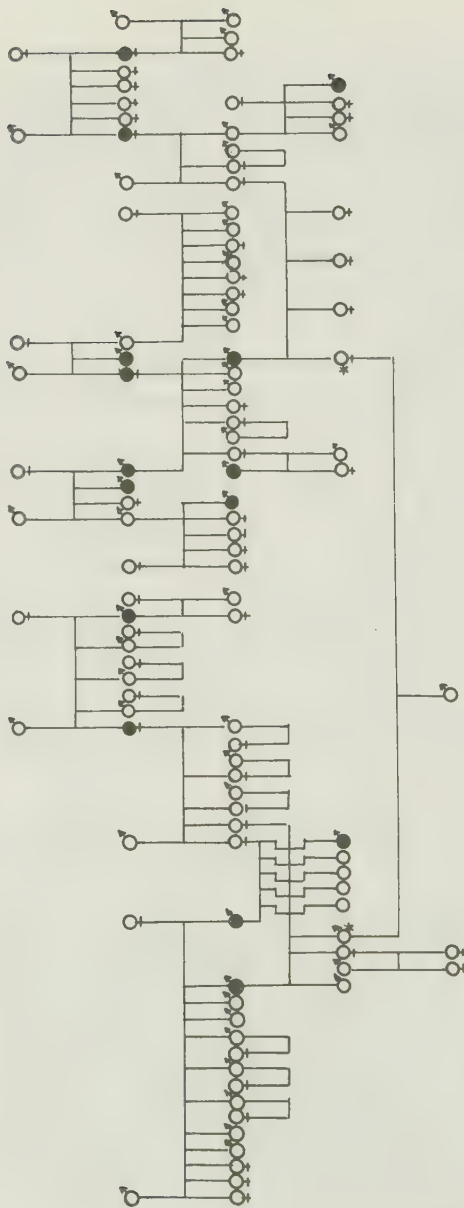
V. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe der vorliegenden Dissertation war es, die Heredität des Diabetes mellitus und dessen Erbgang einer näheren Betrachtung zu unterziehen. Es wurde hierbei zuerst ein historischer Überblick gegeben. Danach wurden einige knappe Definitionen entwickelt. Dann wurde auf die sehr umfangreiche Literatur eingegangen. Über die Vererbbarkeit, bzw. das Auftreten einer Zuckerharnruhr nur bei vorliegender Erbanlage dürfte kaum ein Zweifel bestehen.

Ein Teil der Autoren (LENZ, BOLLER, HANHART, WORM, STEINBECK, WHITE, PINCUS, JOSLIN u.a.m.) kamen auf Grund von Untersuchungen an umfangreichem Material und Familienforschung zu dem Resultat, daß ein rezessiver Erbgang anzunehmen ist. Eine andere Gruppe der Autoren (GÜNTHER, VERSCHUER, PENROSE, WATSON, v.KRIES, WEISS, LEVIT u.a.m.) aber spricht sich, insbesondere aufgrund der Tatsache, daß die prozentual nachweisbare familiäre Heredität etwas höher liegt, als bei einem rein rezessiven Erbgang zu erwarten wäre, für eine unregelmäßig dominante Vererbung aus. Auf die Gründe der beiden verschiedenen Ansichten wird an

Hand der Literatur ausführlich eingegangen.
Den eigenen Untersuchungen lag ein Krankengut von 2 000 Fällen zugrunde. Die Beurteilung erfolgte nach Durchsicht der Krankengeschichten und Karteien. Über die Heredität an sich ergeben sich keine Zweifel, nur in einem einzigen Falle konnte eine nicht vererbter Diabetes durch Erkrankung des Pankreas nachgewiesen werden. Bei der Gesamtbeurteilung ergibt sich, doch die Wahrscheinlichkeit, daß eher ein unregelmäßig dominanter, als ein rezessiver Erbmodus anzunehmen sein dürfte.

UNREGELMÄSSIG DOMINANTER ERBGANG



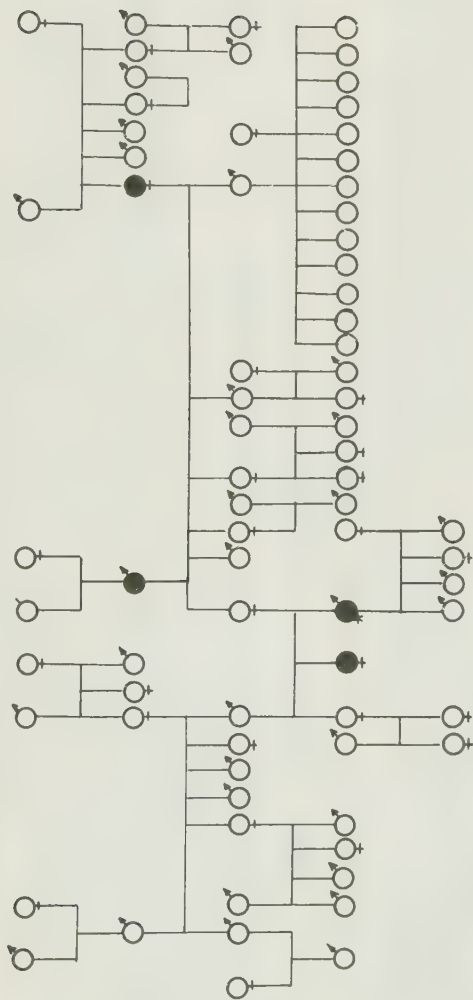
● oder ♂ = Diabetes mellitus

♀ oder ♂ = stoffwechselgesund

* = Proband oder Probandin

Es ist unbekannt, wer mütterlicherseits bereits vor der Grossmutter und dem Grossonkel an Diabetes erkrankt war. Gleichfalls ist unbekannt, bei wem der Diabetes väterlicherseits begann. Eltern der Probanden: 1 Diabetiker und 1 gesunde Frau, daraus gingen jeweils 4 gesunde Kinder hervor, denn im allgemeinen erkranken Kinder einer Generation im gleichen Lebensjahrzehnt.

UNREGELMÄSSIGE DOMINANZ
(Grosseltern und Enkel)



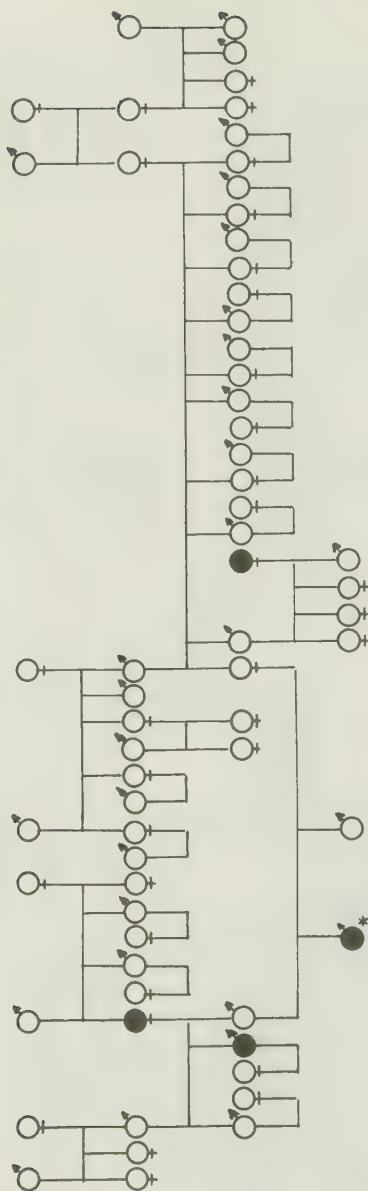
● oder ◼ = Diabetes mellitus

○ oder □ = stoffwechselgesund

* = Proband

Beide Grosseltern des Probanden waren Diabetiker. Sie hatten 6 Kinder. Die eine Tochter heiratete einen gesunden Mann, aus dieser Ehe entsprangen zwei Diabetiker und eine gesunde Tochter.

UNREGELMÄSSIGE DOMINANZ



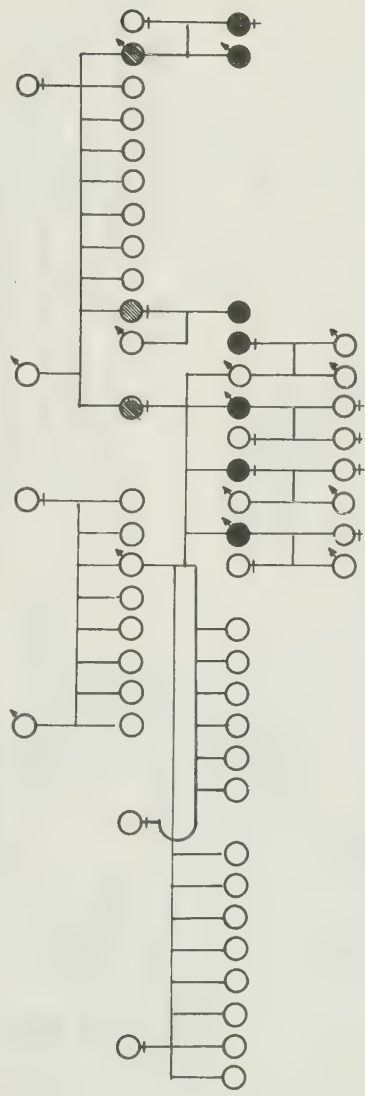
● oder ♂ = Diabetes mellitus

○ oder ♀ = stoffwechselgesund

* = Proband

Die Grossmutter ist Diabetikerin, sie ehelichte einen Gesunden und hatte drei Kinder: 1 Diabetiker, 1 Gesunder und 1 Anlageträger. Der Vater des Probanden ist zwar Anlageträger, blieb jedoch gesund.

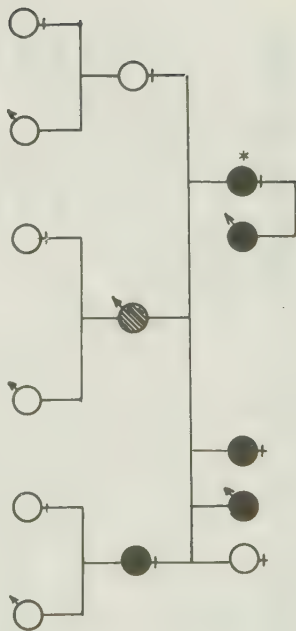
Stammbaum von Halbgeschwistern,
wenn der gemeinsame Elternteil Anlageträger ist.
(Unregelmässige Dominanz) Günther (17)



- oder ○ = Diabetes mellitus
- oder ○ = Anlageträger
- oder ○ = stoffwechselgesund

In diesem Falle von Halbgeschwistern, bei denen der gemeinsame Vater Nichtdiabetiker war, ist auch kein Diabetes mellitus bei den Halbgeschwistern entstanden. Nur in der Ehe mit der Anlageträgerin waren diabetische Kinder,

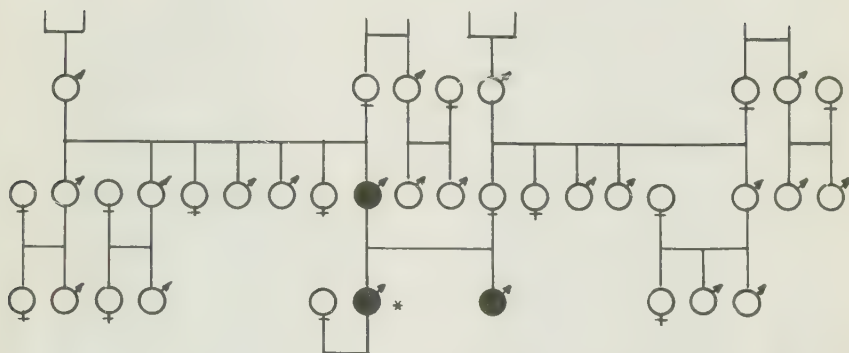
Stammbaum von Halbgeschwistern,
wenn der gemeinsame Elternteil Anlageträger ist.
(Unregelmässige Dominanz)



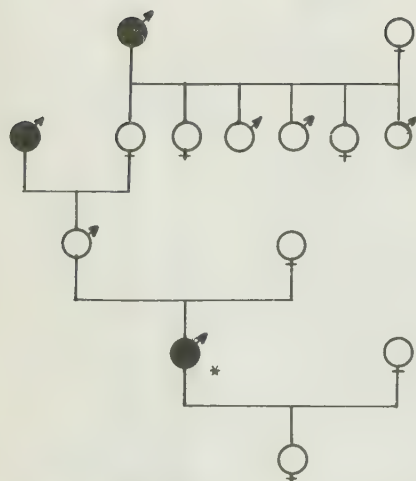
○ oder ○ = stoffwechselgesund
 ○ oder ○ = Anlageträger
 ○ oder ○ = Diabetes mellitus
 * = Probandin

In diesem Falle unter Stiefgeschwistern sind weitere Diabetiker, da der gemeinsame Vater Anlageträger war. In der ersten Ehe heiratete er eine manifeste Diabetikerin, in der Zweiten jedoch eine gesunde Frau.

UNREGELMÄSSIGE DOMINANZ



Der Vater des Probanden hat Diabetes. Dem Probanden ist es unbekannt, wer vor seinem Vater daran erkrankte. Auch der Bruder des Probanden leidet an dieser Krankheit.



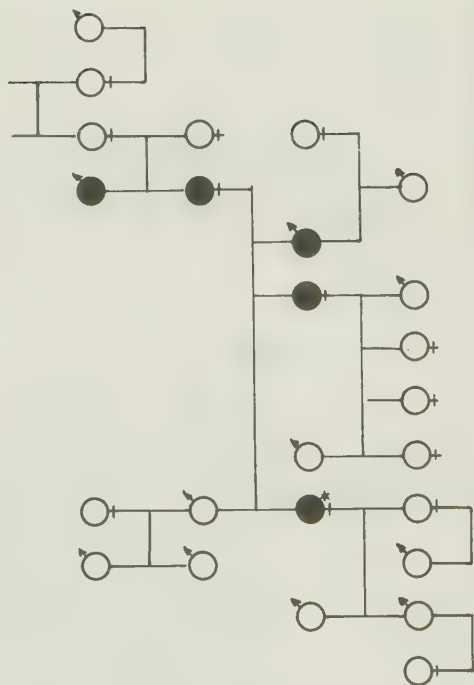
Der Urgrossvater des Probanden litt an Diabetes. Aus seiner Ehe mit einer Gesunden hatte er 6 nicht kranke Kinder. Der Grossvater hatte ebenfalls Diabetes. Der aus dessen Ehe hervorgegangene Sohn war anscheinend ein Anlageträger, der jedoch gesund verblieb. In seiner Ehe mit einer Stoffwechselgesunden hatte er einen kranken Sohn, unseren Probanden, der mit einer gesunden Frau eine nicht erkrankte Tochter hat.

● oder ● = Diabetes mellitus

○ oder ○ = Gesunde Stoffwechsllage

* = Proband

UNREGELMÄSSIGE DOMINANZ
in drei aufeinanderfolgenden Generationen.



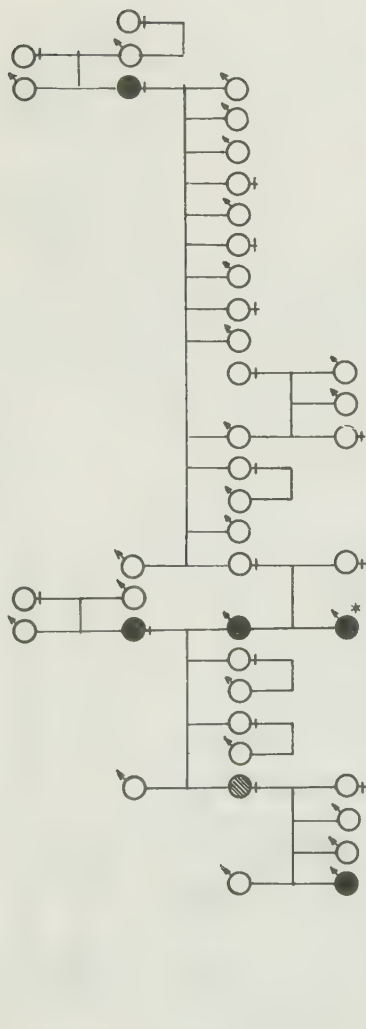
● oder ♂ = Diabetes mellitus

○ oder ♀ = Gesunde Stoffwechsellaage

* = Probandin

Der Grossvater mütterlicherseits litt bereits an Diabetes mellitus. Aus der Ehe mit einer gesunden Frau entsprangen eine gesunde und eine kranke Tochter. Letztere heiratete einen stoffwechselgesunden Mann und hatte 3 Diabetiker als Kinder = starke Penetranz der Anlage bei Kindern aus Ehen mit einem erkrankten Elternteil. Die von uns Befragte und ihre Geschwister ehelichten jeweils gesunde Partner, deren Kinder keine Erkrankungen zeigen.

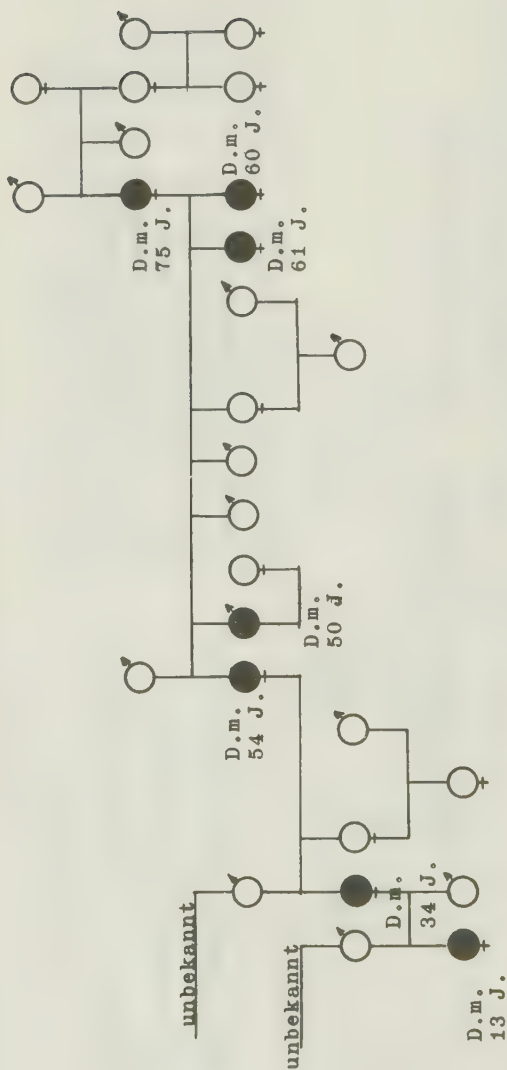
STAMMBAUM ZUR UNREGELMÄSSIGEN DOMINANZ



- ♂ = Diabetes mellitus
- ▨♀ = Anlageträger
- ♂ = stoffwechselgesund
- * = Proband

Die Grossmutter väterlicherseits hatte Diabetes. Aus der Ehe mit einem stoffwechselgesunden Partner gingen 2 gesunde, 1 diabetisches und 1 phänotypisch gesundes (aber dominante Anlageträgerin) Kinder hervor. Der Vater des Probanden heiratete eine gesunde Frau und hatte 1 diabetischen Sohn und 1 gesunde Tochter. Die Tante ist zwar eine dominante Anlageträgerin, blieb jedoch gesund. Sie ehelichte einen nicht zuckerkranken Partner und hatte ein diabetisches und 3 gesunde Kinder. Die Grossmutter mütterlicherseits hatte ebenfalls Diabetes, jedoch deren Nachkommen blieben gesund.

Diabetes in 4 aufeinanderfolgenden Generationen
mit Anticipation in jeder Generation



● oder ■ = Diabetes mellitus
○ oder ○ = stoffwechselgesund

Der Diabetes bei Kindern von Diabetikern tritt meist um die Zeitspanne einer Generation früher auf als bei den Eltern = Anticipation der Anlage.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BAUER, J.: Allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre, 2. Auflage, Berlin 1923
2. BAUER, J.: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten.
Berlin 1924
- 3) BAUMANN, G.: Intervalluntersuchungen diabetischer Familien zur Frage über den Nachweis einer diabetischen Erbanlage.
Inaugural-Dissertation, Greifswald 1953
- 4) BERTRAM, H.: Die Zuckerkrankheit: "Ätiologie der Zuckerkrankheit", S. 49, 4. Auflage, Stuttgart 1953
5. BLÖCH, J.: Diabetes mellitus von Boller. "II. Klinik des Diabetes, Vorkommen, Vererbung, Konstitution", S. 175, Wien-Innsbruck 1950
6. CAMMEDGE, P.I.: a) Diabetes mellitus and heredity.
Brit.med.J. (1928), 738
b) Heredity as a factor in the aetiology of diabetes mellitus.
Lancet I (1934), 393
7. CREMERIUS, J.: Können die ätiologischen Theorien über den Diabetes mellitus eine für alle Diabetes Formen verbindliche Gültigkeit beanspruchen?
Med. Mschr. 10 (1956), 497
8. EBSTEIN, W.: a) Zuckerharnruhr: ihre Therapie und Praxis.
Wiesbaden 1987

b) Vererbliche cellulare Stoffwechselkrank-
heiten
Stuttgart 1902

9. FALTA, W. und HÖFLER, F.: Die Zuckerkrankheit. 4. Auflage
S. 310, Halle 1944

10. FALTA, W.: Zuckerkrankheit.
Wien 1944

11. FISCHER, O.: Zur Genese des Diabetes mellitus und des
Bronchialasthmas. in: BAUER, M.: "Ursachen
für die Entstehung der Zuckerkrankheit".
S. 92, Stuttgart 1953

12. FRISCH, v.: Biologie, II. Band, V. Vererbung, 3. Domi-
nante und rezessive Merkmale.
S. 146, Bayer.Schulverlag 1953

13. GOLDSCHMIDT, R.: Progressive Heredity and Anticipation.
J.Hered. 29 (1938), 140

14. GRAFE, E.: Diabetes mellitus des Menschen; Handbuch
der inneren Medizin, 4. Auflage VII/2,
S. 102, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

15. GRUNNET, J.:

a) Heredity in diabetes mellitus
Kopenhagen 1957

b) Heredity in diabetes mellitus.
Acta genetic. 7 (1957), 97

16. GÜNTHER, O.: Zur Genetik des Diabetes mellitus.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 64 (1958), 563

17. GÜNTHER, O.: Zur Ätiologie des Diabetes mellitus.
Abhandl.d.Dtsch.Akad.d.Wissensch. z.Berlin
60 (1960), H.5
18. GÜNTHER, O.: Probleme der Genetik des Diabetes mellitus..
Internist (Berl.) 4 (1963), H.9
19. HANHART, E.:
- a) Nachweis der ganz vorwiegend einfach= rezessiven Vererbung des Diabetes mellitus.
Erbarzt 6 (1934), 5
 - b) Erbpathologie des Stoffwechsels. Handbuch der Erbbiologie des Menschen IV/2.
 - c) Diabetische Erkrankungen bei Geschwistern.
Schweiz.med.Wschr. II (1941), 861
 - d) Neue Forschungsergebnisse über die Vererblichkeit des Diabetes mellitus, sowie Anhaltspunkte für seine primäre Genese im Stammhirn.
Arch. J.Klaus Stiftung Vererbungsforschung usw. 25 (1950), 586
 - e) Zur Vererbung des Diabetes mellitus
Schweiz.med.Wschr. (1951), 1127
 - f) Die erbliche Anlage zur Zuckerkrankheit.
Verh.dtsch.Ges.Verdaunungskrankh. 16 (1952), 22
20. HARRIS, H.:
- a) The incidence of parental consanguinity in diabetes mellitus.
Ann. Eugen. 14 (1949), 293

- b) The familial distribution of diabetes mellitus. A study of the relatives of 1241 diabetic propostiti.
Ann. Eugen. 15 (1950), 95

21. HEILMEYER: Lehrbuch der inneren Medizin, VIII, Krankheiten der Pancreasinseln, 1. Diabetes mellitus (Zuckerharnruhr), S. 1063, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
22. JOSLIN, E.P.: The Treatment of diabetes mellitus.
a) 8. Auflage 1946 Philadelphia
b) 9. Auflage 1952 Philadelphia
c) 10. Auflage 1959 Philadelphia
23. KATSCH, G.: Über die prädiabetische Phase der Zuckerkrankheit.
Dtsch. med. Wschr. (1959), 1331
24. KOLLER, S.: Methodik der menschlichen Erbforschung, in: Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. II
S. 286, Berlin 1940
25. KRIES, I.v.: Beitrag zur Genetik des Diabetes mellitus
Z. menschl. Vererbungs- u. Konstitutionslehre
31 (1953), 406
26. LAMY, M., J.FREZAL et J.de GROUCHY: Resultats a une en-
gâte sur l'hérédité due diabetes sucré.
Rev. franc. Étude clin. biol. 2 (1957), 907
27. LENZ, F.:
a) in BAUER, E., E.FISCHER und F.LENZ:
Menschl. Erblehre und Rassenhygiene, 4. Aufl.
Bd. I, S. 454, München 1936

- b) Zur Abstammungslehre
Erbarzt (1937), 154
- c) Erbarzt (1938), H.8

28. LEPINE: Le diabète sucre, Paris 1909

29. LEVIT, S.G. et PESSIKOVA, L.N.: Genetics of diabetes
mellitus.
Proc. Maxim Gorky Med.-Biol. Inst.
Moskau 3 (1934), 132

30. NOORDEN, v. und ISAAC: Die Zuckerkrankheiten und ihre Be-
handlung.
8. Auflage, Berlin 1927

31. PANNHORST, R.: a) Zwillingsuntersuchungen bei Diabetes
mellitus.
Dtsch.med.Wschr. II (1934), 1950
- b) Die Bedeutung des conjugalen Diabetes
für die Erblichkeitsfrage der Zucker-
krankheit.
Verh.Dtsch.Ges.Wonn.Med. 48(1936), 411
 - c) Geopathologie Studie zur raumbegrenzten
Verbreitung u.m. Vererbung des Diabetes
mellitus.
Z.menschl. Vererbungs- u.Konstitutions-
lehre 25 (1941), 461
 - d) Diabetes mellitus als Regulationsstö-
rung und Erbkrankheit.
Ärztl. Wschr. X (1948), 7
 - e) Zur Problematik der Erbbedingtheit des
Diabetes mellitus.
Fortschr.Med. 77 (1959), 205

32. PANNHORST, R. und R.RIEGER: Manifestierung des Diabetes und seine Jahreszeit.
Z. klin. Med. 134 (1938), 144
33. PAVEL, J.: a) Le Diabète-
Bukarest 1944
b) Etiologie acquise et héréditaire due diabète sucré in: PAVEL, J.: Le Diabète, Paris 1957
34. PENROSE, L.S. and WATSON, C.H.: A sex linked tendency familial diabetes.
Proc.Amer.Diab.Ass. 5 (1963), 1495
35. PINCUS and WHITE, P.: Incidence of diabetes accounting for sex frequency.
Amer. J.med.sci. 186 (1933), 1; 188 (1934), 159; 188 (1934), 782
36. POST, R.H.und WHITE, P.: Age of inception of menarche by Diabetics.
Diabetes 7 (1958), 27
37. SCHADE, H.: Memerkungen über "unregelmäßige Dominanz" am Beispiel vom Diabetes mellitus.
Med. (1958), 595
38. SCHENK, E.G. und MELLINGHOFF, C.H.: Der Diabetes mellitus als Volkskrankheit und seine Beziehung zur Ernährung.
V.Heredität und Merkmalsträger S. 61
Darmstadt 1960

39. SCHLIACK, H.H. und SCHMITHIES, O.: Vorkommen des Diabetes in der Gesamtbevölkerung.
Diabetes 11 (1962), 329
40. STEIGERWALDT, R. 2000 eigene Krankheitsgeschichten der Jahre 1960-1963
41. STEINBERG, A.G.: Strong Penetration of the recessive genes.
Eugenics Quart. 2 (1955), 25
42. STEINBERG, A.G. und WILDER, R.M.:
a) A reconsideration of the phenomenon of anticipation in diabetes mellitus.
Proc. Mayo-Clinic 25 (1950), 625
b) A study of the genetics of diabetes mellitus.
Amer. J.hum.gen. 4 (1952), 113
c) An analysis of the phenomenon of "anticipation" in diabetes mellitus.
Ann.Int.Med. 36 (1952), 1285
43. STEINER, F.: a) Untersuchungen zur Frage der Erbllichkeit des Diabetes mellitus.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. (1935), 413
b) Untersuchungen zur Frage der Erbllichkeit des Diabetes mellitus.
Dtsch.Arch.klin. Med. 178 (1936), 497
c) Diabetes mellitus und Erbanlage:
Erkrankungswahrscheinlichkeit für Kinder von Zuckerkranken.
Dtsch.Arch. klin. Med. 182 (1938), 231

- d) Untersuchungen zur Frage der Erblichkeit des Diabetes mellitus.
Verh.Ges.inn.Med. 47 (1953), 27
44. STEINIGER, G.: Zur Genetik des Diabetes mellitus.
Z. menschl. Vererbungs- und Konstitutionslehre 24 (1939), 27
45. THEN BERGE, H.:
a) Die Erbbiologie des Diabetes mellitus.
Vorläufiges Ergebnis der Zwillingsuntersuchungen.
Arch. Rassenbiol. 32 (1938), 289
b) Erbarzt (1939), 4
46. THOMPSON, M.W. und WATSON, E.M.: The inheritance of of diabetes mellitus. Analysis of the family histories of 1631 diabetics.
Diabetes 1 (1952), 268
47. TIMOFEEFF-RESSOVSKY, N.W.: Allgemeine Erscheinungen des Genmanifestation.in: Handbuch der Erb-
biologie des Menschen Bd. I, S. 41
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1940
48. UMBER, F.: a) Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
3. Auflage, S. 273, Berlin 1925
b) Diabetes bei Zwillingen.
Klin. Wschr. 19 (1940), 45
c) Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis. 3. neubearbeitete Auflage
"Diabetes mellitus", Seite 61-70
München-Berlin 1939

49. VERSCHUER, D.v.:
a) Rezessiver oder dominanter Erbgang
des Diabetes?
Erbarzt 10 (1942), 67
b) Erbpathologie. 2.Auflage,
Dresden-Leipzig 1937
50. VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik
Berlin 1961
51. WEITZ, W.: a) Die Vererbung innerer Krankheiten, S.
126 ff, Stuttgart 1936
52. WHITE, P. und PONCUS, G.: Heredity in diabetes melli-
tus. in Treatment of diabetes mellitus
by JOSLIN. 10. Auflage, Philadelphia
1959
53. WIECHMANN, E.: Die Zuckerkrankheit: "Ursachen und Ent-
stehung der Erbllichkeit" S. 28,
München 1953
54. WORM, M.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft.
Dtsch.Akad.d.Wissensch. Berlin
Jahrgang 1958, H.2

L e b e n s l a u f

Ich, Renate, hedi, margette K u e n s t l e r wurde am 21. Oktober 1937 in Manila, Philippinen Inseln, als Tochter des Handels-Ingenieurs Heinrich Kuenstler und dessen Ehefrau Elisabeth geboren.

Im Alter von 2 1/4 Jahren erkrankte ich an Polio-myelitis, die einige behindernde Folgeerscheinungen zurückließ. Den ersten Elementa-Schulunterricht erhielt ich im Hause. Von 1949-1954 besuchte ich die American School in Manila und deren angeschlossene Highschool von 1954 bis zum März 1957 und legte dort die Abschlußprüfung ab. Im März 1958 bestand ich an der Klenze Oberrealschule in München die deutsche Ergänzungsprüfung und immatrikulierte im Sommersemester 1958 für Volkswirtschaft an der Universität München. Im Wintersemester 1958/59 begann ich das Medizinstudium in München. Hier legte ich auch im Sommersemester 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Wintersemester 1962/63 die ärztliche Vorprüfung ab.

